

Dermatologia

Trądzik różowaty a zaburzenia mikrobioty jelitowej SIBO – nowe podejście terapeutyczne z zastosowaniem rifaksyminy	5
<i>lek. Piotr Sobolewski, lek. Marek Roszkiewicz, dr n. med. Irena Walecka</i>	
Regeneracja skóry po zabiegach dermatologicznych	10
<i>dr n. med. Magdalena Jałowska</i>	
Praktyczne aspekty zastosowania glikokortykosteroidów w aerozolach w chorobach skóry	14
<i>lek. Aleksandra Znajewska-Pander, lek. Małgorzata Orylska, dr n. med. Agnieszka Owczarczyk-Saczonek, prof. dr hab. n. med. Waldemar Placek</i>	
Mupirocyna w leczeniu miejscowych zakażeń skóry	20
<i>dr n. med. Monika Sikorska, prof. dr hab. n. med. Roman J. Nowicki</i>	
Miejscowe leczenie trądziku pospolitego – leczenie skojarzone kontra monoterapia	26
<i>lek. Aleksandra Jonkisz, dr n. med. Joanna Bartosińska, prof. dr hab. n. med. Dorota Krasowska</i>	
Preparaty złożone w chorobach z nadmiernym rogowaceniem skóry	34
<i>lek. Katarzyna Podolec, lek. Monika Wólek, prof. dr hab. n. med. Anna Wojas-Pelc</i>	
Terapia emolientowa w dermatologii	40
<i>prof. dr hab. n. med. Magdalena Czarnecka-Operacz</i>	
Terapia fotodynamiczna w świetle dostępnej wiedzy i rekomendacji, jako jedna z metod w leczeniu rogowacenia słonecznego	48
<i>dr n. med. Zbigniew Swacha, lek. Aldona Maciąg, płk. dr hab. n. med. Witold Owczarek prof. WIM</i>	
Klindamycyna w miejscowym leczeniu trądziku pospolitego	74
<i>lek. Aleksandra Znajewska-Pander, lek. Małgorzata Orylska, dr n. med. Agnieszka Owczarczyk-Saczonek, prof. dr hab. n. med. Waldemar Placek</i>	
Kriochirurgia w leczeniu rogowacenia słonecznego	82
<i>lek. Aleksandra Bolewska, płk. dr hab. n. med. Witold Owczarek prof. WIM</i>	
Skuteczność niezjonizowanego srebra mikronizowanego, kwasu mlekowego i ceramidów w leczeniu oparzeń I stopnia oraz odleżyn	87
<i>lek. Martyna Kamont</i>	

Medycyna estetyczna

Zastosowanie platformy laserowej Duetto MT EVO – wybrane problemy kliniczne	56
<i>lek. Agnieszka Borysiewicz, dr n. med. Agnieszka Lidia Szymańska</i>	
Kolagen – naturalne źródło młodości	66
<i>dr n. med. Piotr Zawodny</i>	

lek. Piotr Sobolewski
lek. Marek Roszkiewicz
dr n. med. Irena Walecka

Klinika Dermatologii CSK MSWiA w Warszawie
Kierownik Kliniki: dr n. med. Irena Walecka

Trądzik różowaty a zaburzenia mikrobioty jelitowej SIBO – nowe podejście terapeutyczne z zastosowaniem rifaksyminy

Trądzik różowaty (łac. *rosacea*) jest powszechną dermatozą charakteryzującą się zajęciem środkowej części twarzy (czoło, nos, policzki, podbródek, rzadziej za uszami, na dekolcie czy powierzchniach bocznych szyi), zwykle rozpoczynającą się około 30. roku życia ze szczytowym nasileniem pomiędzy 40. a 50. rokiem życia^[1]. Pomimo, że większość pacjentów stanowią kobiety, to cięższy przebieg choroby obserwowany jest u mężczyzn, zwłaszcza formy najbardziej nasilonej – *rhinophyma*. Zmiany skórne częściej występują u osób o I lub II fototypie skóry^[1].

Objawy

Choroba zwykle przebiega w kilku fazach. W literaturze wyróżnia się 4 fazy/stopnie trądziku różowatego^[2]. W fazie I u pacjentów z *rosacea* występuje rumień, z przemijającym zaczerwienieniem skóry twarzy, z czasem utrzymujący się coraz dłużej, aż do rumienia utrwalonego, do którego dołączają się liczne teleangiektazje (faza II). Kolejnym etapem (faza III) jest pojawienie się wykwitów grudkowych oraz grudkowo-krostkowych i krostek (najczęściej jałowych albo zawierających normalną florę bakteryjną). Faza IV charakteryzuje się występowaniem dość dużych, chęlboczących guzów z nasilonym stanem zapalnym i zmian przerostowych dotyczących głównie nosa.

Patogeneza

Patogeneza powstawania zmian o charakterze *rosacea* nadal pozostaje nie w pełni wyjaśniona. Z jednej strony obserwuje się wpływ czynników genetycznych, z drugiej zaś środowiskowych, które to czynniki mają dominujący wpływ, a niektóre z nich takie jak: gorące napoje, pikantne przyprawy, kofeina, alkohol, promieniowanie słoneczne, silny wiatr, nasilają występowanie zmian skórnych^[1-3]. U części pacjentów uzyskuje się dodatni wynik badania w kierunku nużeńca ludzkiego (*Demodex folliculorum*, DF) Uważa się, że zwiększona liczba tego pasożyta prowadzi do pobudzenia wrodzonych mechanizmów układu odpornościowego^[1,4]. Połączenie predyspozycji

genetycznej i wpływu czynników środowiskowych skutkuje między innymi dysregulacją w obrębie drobnych naczyń krwionośnych (powstawanie teleangiektazji). W ostatnich latach w coraz większej liczbie prac ponownie podkreśla się związek trądziku różowatego z zaburzeniami w obrębie przewodu pokarmowego. Kwestią sporną pozostaje infekcja *Helicobacter pylori* (HP), której miejsce zaczyna zastępować zespół rozrostu bakteryjnego jelita cienkiego (ang. *small intestinal bacterial overgrowth*, SIBO)^[2,4]. W badaniu G. Ciccarese i wsp. przeprowadzonym u pacjentów z *rosacea* zidentyfikowano następujące czynniki wyzwalające chorobę: DF – 75%, SIBO – 67% oraz HP – 13%. Zakażenie HP przeważało u pacjentów z erytrozą, SIBO u pacjentów z postacią grudkowo-krostkową, zakażenie DF nie wiązało się z żadnymi specyficznymi rodzajami trądziku różowatego^[4]. W tym badaniu u 16 pacjentów DF został uznany za jedyny czynnik wyzwalający chorobę, natomiast u 29 pacjentów stwierdzono dwa lub trzy czynniki wyzwalające (23 pacjentów miało DF + SIBO, 4 pacjentów DF + HP i 2 pacjentów DF + HP + SIBO)^[4].

Leczenie standardowe

W terapii pacjentów z *rosacea* stosuje się terapię miejscową i ogólną^[5]. W postaciach łagodnych początkowo zalecane są preparaty miejscowe zawierające antybiotyki, substancje o działaniu przeciwpasożytniczym, preparaty ograniczające łojotok lub hamujące nadmierną odpowiedź immunologiczną (metronidazol, kwas azelainowy, iwermektyna). W leczeniu ogólnym najczęściej wykorzystuje się działanie antybiotyków bądź retinoidów. Lekami ogólnymi pierwszego rzutu są zazwyczaj antybiotyki z grupy tetracyklin albo metronidazol.

Zespół rozrostu bakteryjnego jelita cienkiego – SIBO

Jest to zespół objawów związanych z nadmiernym rozrostem flory bakteryjnej w obrębie jelita cienkiego. Inaczej niż w przypadku jelita grubego, które zasiedlone jest przez bardzo bogatą i dużą liczbę bakterii, w obrębie jelita cienkiego zdrowych osób znajduje się niewielka ilość drobnoustrojów. Wśród przyczyn wywołujących SIBO można wymienić wiele czynników (wady anatomiczne jelit, choroby zapalne jelit, zaburzenia motoryki, przewlekłe zapalenie trzustki, bezkwaśność soku żołądkowego, długotrwałe leczenie inhibitorami pompy protonowej, niedobory odporności, cukrzyca) upośledzających naturalne mechanizmy obronne przewodu pokarmowego przed nadmierną kolonizacją drobnoustrojami. Głównymi objawami związanymi z zespołem rozrostu bakteryjnego jelita cienkiego są: bóle brzucha, wzdęcia, biegunki, mdłości, odbijania, zaburzenia wchłaniania, niedobory wit. A, D, E, B12 (niedokrwistość megaloblastyczna), utrata masy ciała i niedożywienie. Obecnie rekomendowanym złotym standardem diagnozowania SIBO jest laktulozowy lub glukozowy test oddechowy^[14], który jest prostą metodą możliwą do szerszego zastosowania w praktyce. W leczeniu kiedyś stosowało się ogólnoustrojowe preparaty antybiotykowe m.in. metronidazol, tetracyklinę. Obecnie, ze względu na nieporównywalnie lepszy profil bezpieczeństwa i miejscowe działanie w jelicie, stosuje się eubiotyk – rifaksyminę. W ostatnich latach odkryto związek współistnienia SIBO z innymi chorobami o charakterze układowym, bądź odczynowym. Poza objawami związanymi z niedoborami mikro- i makroelementów (tj. neuropatią związaną z niedoborem witaminy B12, osteoporozą czy obrzękami z utraty białka) wykazano współ-

istnienie z rumieniem guzowatym, fibromialgią czy niealkoholowym stłuszczeniem wątroby, w których to chorobach patomechanizm zmian pozostaje nadal niejasny. Również w badaniach przeprowadzonych przez A. Parodi i wsp. wykazano wyraźnie częstsze występowanie SIBO (oraz w mniejszym stopniu infekcji HP) u pacjentów z *rosacea*.

Wpływ SIBO na patomechanizm *rosacea*

W przeprowadzonych badaniach potwierdzono, że eradykacja SIBO potwierdzonego u pacjentów z rozpoznaniem trądzikiem różowatym, w dużym odsetku pozwala uzyskać długotrwałą remisję zmian skórnych^[4,9]. Mechanizm łączący obecność SIBO z *rosacea* pozostaje jednak nadal niejasny. Jedną z hipotez przypisuje główną rolę w patogenezie zwiększonej przepuszczalności jelit obserwowanej u pacjentów z SIBO, co może powodować większe przedostawanie się do krwiobiegu produktów bakteryjnych stanowiących antygeny. Mogą one w swoisty sposób przyczyniać się do pobudzenia układu immunologicznego, przede wszystkim odpowiedzi zależnej od limfocytów Th1, uruchamiać kaskadę czynników prozapalnych, głównie czynnika martwicy guza alfa (ang. *tumor necrosis factor α*, TNF- α) oraz hamować czynniki odpowiadające za wygaszanie reakcji zapalnej, np. interleukinę 17 (IL-17)^[10].

Leczenie SIBO u pacjentów z rozpoznaniem trądzikiem różowatym

Klasyczna antybiotykoterapia systemowa tetracykliną lub metronidazolem w leczeniu trądziku różowatego cechuje się zmienną skutecznością i brakiem długotrwałej remisji zmian skórnych. Wykazano, że antybiotyki te mogą być też skuteczne w eradykacji SIBO, jednak z uwagi na ich układowe działanie,

np. zmianę mikroflory skóry lub działanie immunomodulujące, nie należy przypisywać ich skuteczności wpływowi na mikrobiom jelitowy. A. Parodi i wsp. u pacjentów z *rosacea*, u których za pomocą laktulozowego lub glukozowego testu oddechowego potwierdzili obecność SIBO, zastosowali terapię eradykacyjną doustnym preparatem rifaksyminy w dawce 400 mg co 8 godzin (1200 mg/dobę) przez 10 dni. Pozwoliło to uzyskać znaczącą poprawę lub nawet całkowitą remisję zmian skórnych. Uzyskany efekt był długotrwały, co potwierdzono w 9-miesięcznych^[9,11] i 3-letnich obserwacjach kontrolnych^[12]. Rifaksymina jest antybiotykiem niewchłanianym z przewodu pokarmowego, który z uwagi na właściwości modulujące mikrobiom jelitowy i działanie przeciwzapalne ostatnio zyskał miano eubiotyku. Rifaksymina ma potwierdzoną skuteczność w kontrolowaniu SIBO, a uzyskanie remisji zmian skórnych u pacjentów z trądzikiem różowatym po zastosowaniu tego preparatu stanowi jeden z dowodów wspólnego patomechanizmu obu tych schorzeń. We wspomnianych badaniach G. Ciccarese i wsp. zastosowali miejscową terapię DF u 16 pacjentów, uzyskując ustąpienie zmian skórnych tylko u 26% pacjentów, natomiast u 23 pacjentów dodatkich zarówno w DF jak i SIBO, którzy przeszli leczenie roztoczebójcze, u 74% zmiany cofnęły się dopiero po leczeniu rifaksyminą.

Dyskusja

Nie istnieje obecnie skuteczna tradycyjna terapia, która pozwala na utrzymanie długotrwałej remisji u pacjentów z rozpoznaniem trądzikiem różowatym. Krótko po zakończeniu leczenia metodami tradycyjnymi lub nawet w jego trakcie, obserwuje się częste nawroty i zaostrzenia zmian skórnych^[13]. Biorąc pod uwagę złożoną etiopatogenezę trądziku różowatego, racjonalne byłoby uwzględnienie udziału w jego powstawaniu

zarówno czynników miejscowych (infekcja DF, zaburzenia mikrobiomu skóry, nieprawidłowa funkcja czynników naczynioruchowych), jak i ogólnych – obecność SIBO. Obie te składowe nie muszą istnieć jednocześnie, co potwierdza fakt, że terapia rifaksymina u pacjentów z negatywnymi wynikami testów oddechowych wykonanych w kierunku SIBO nie przyniosła żadnych efektów klinicznych. Badania potwierdzają jednak, że częstość występowania SIBO u pacjentów z trądzikiem różowatym jest wielokrotnie wyższa niż w populacji ogólnej (nawet 67%), co może stanowić wyjaśnienie obserwowanych, w krótkim czasie po zakończeniu leczenia (lekami tradycyjnymi lub miejscowymi) nawrotów zmian skórnych, natomiast zastosowanie rifaksyminy u pacjentów z trądzikiem różowatym ze współwystępującym SIBO wykazuje skuteczność w uzyskiwaniu długotrwałej remisji objawów skórnych^[9,11,12].

Podsumowując, rozpoznanie oraz eradykacja SIBO u pacjentów z trądzikiem różowatym wydaje się więc być obiecującym elementem terapii. Rozszerzenie diagnostyki o testy oddechowe i zalecenia terapeutyczne dostosowane do stwierdzanych zaburzeń układowych, mogą pozwolić na uzyskanie długotrwałej remisji choroby.

Piśmiennictwo:

1. Bologna J, Schaffer JV, Cerroni L. et al. *Dermatology*. 4. Edition, Elsevier 2017.
2. Gallo RL, Granstein RD, Kang S et al. Standard classification and pathophysiology of rosacea: The 2017 update by the National Rosacea Society Expert Committee. *J Am Acad Dermatol*. 2018 Jan;78(1):148-155. doi: 10.1016/j.jaad.2017.08.037. Epub 2017 Oct 28.
3. Jaworek AK, Wojas-Pelc A, Pastuszczyk M. [Aggravating factors of rosacea]. *Przegl Lek*. 2008;65(4):180-3.
4. Ciccarese G., Parodi A., Rebora A., Drago F. The Possible Combined Action of Different Trigger Agents in Rosacea. Letter to the Editor. *Actas Dermo-Sifiliográficas* Volume 109, Issue 1, January–February 2018, Pages 91-92.
5. Schaller M, Schöfer H, Homey B et al. Rosacea Management: Update on general measures and topical treatment options. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2016 Dec;14 Suppl 6:17-27. doi: 10.1111/ddg.13143.
6. Gatta L, Scarpignato C. Systematic review with meta-analysis: rifaximin is effective and safe for the treatment of small intestine bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017 Mar;45(5):604-616. doi: 10.1111/apt.13928. Epub 2017 Jan 12.
7. Pimentel M, Wallace D, Hallegua D et al. A link between irritable bowel syndrome and fibromyalgia may be related to findings on lactulose breath testing. *Ann Rheum Dis*. 2004 Apr;63(4):450-2.
8. Kapil S, Duseja A, Sharma BK et al. Small intestinal bacterial overgrowth and toll-like receptor signaling in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016 Jan;31(1):213-21. doi: 10.1111/jgh.13058.
9. Parodi A, Paolino S, Greco A, Drago F, Mansi C, Rebora A, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in rosacea: clinical effectiveness of its eradication. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6:759-64. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2008.0.054>.
10. Stainhoff M, Buddenkotte J, Aubert J, Sulk M, Novak P, Schwab VD, et al. Clinical, cellular and molecular aspects in the pathophysiology of rosacea. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2011; 15: 2-11.
11. *Dermatol*. 2010;11:299-303, <http://dx.doi.org/10.2165/11537020-000000000-00000>.
12. Agnoletti AF, DE Col E, Parodi A, Schiavetti I, Savarino V, Rebora A, et al. Etiopathogenesis of rosacea: a prospective study with a three-year follow-up. *G Ital Dermatol Venereol*. 2016.
13. Powell FC. Clinical practice: rosacea. *N Engl J Med*. 2005;352: 793-803.
14. Rezaie A. et al. Hydrogen and Methane – Based Breath Testing in Gastrointestinal Disorders: The North American Consensus. *Am J Gastroenterol* 2017; 112:775-784.



dr n. med. Magdalena Jałowska

Katedra i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Medycznego
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Zygmunt Adamski

Regeneracja skóry po zabiegach dermatologicznych

Popularność zabiegów z zakresu dermatologii oraz medycyny estetycznej cały czas wzrasta. Wraz z rozwojem nowoczesnych technologii stają się one coraz bardziej skuteczne, bezpieczne i mniej obciążające dla pacjenta. Jednak korzystanie z zabiegów dermatologii estetycznej oraz z podstawowych dermatologicznych procedur zabiegowych związane jest z przejściowym osłabieniem bariery ochronnej skóry. W tym okresie należy odpowiednio ją chronić oraz dążyć do przyspieszenia jej regeneracji.

Zabiegi dermatologii estetycznej służą poprawie wyglądu, dostosowaniu go do obecnie panujących kanonów piękna i walki z objawami starzenia. Procedury dermatologii estetycznej starają się nie tylko zwolnić proces starzenia, ale także wykorzystywane są w leczeniu blizn (potrądzikowych, po ospie, po zabiegach operacyjnych czy urazach). Znajdują również zastosowanie w leczeniu przebarwień pozapalnych, nadmiernego owłosienia, łysienia, cellulitu. Działania te mogą wiązać się z pewnymi powikłaniami. Uszkodzona, podrażniona i zaczerwieniona po zabiegu skóra jest bardziej narażona na zewnętrzne czynniki drażniące. Z tego powodu tak ważne jest skrócenie okresu regeneracji. Właściwa pielęgnacja pozabiegowa jest niezmiernie ważna również po przeprowadzeniu podstawowych zabiegów dermatologicznych, takich jak krioterapia, elektrokoagulacja, łyżeczkowanie czy pobieranie wycinków skóry do badania histopatologicznego. Pielęgnacja po zabiegu medycyny estetycznej składa się z dwóch etapów: bez-

pośredniego postępowania po zabiegu oraz pielęgnacji długoterminowej, która obejmuje okres kilku tygodni po zabiegu^[1]. Pierwszy etap postępowania wiąże się z użyciem preparatów, które zmniejszają ból, dyskomfort, podrażnienie skóry. Wspomniana faza może trwać od 1 do 7 dni, w zależności od inwazyjności wykonanego zabiegu. Etap pielęgnacji długoterminowej obejmuje okres nawet kilku tygodni po zabiegu. Jej celem jest regeneracja skóry, odbudowa naskórka, zmniejszenie ryzyka wystąpienia infekcji, eliminacja rumienia oraz ochrona przed powstaniem przebarwień pozapalnych. Okres przejścia keratynocyta z warstwy podstawnej, rozrodznej na powierzchnię (*turnover time*) wynosi w skórze około 26-28 dni, co warunkuje szybkie gojenie się ran^[2]. W sytuacjach awaryjnych, np. po przebytych urazach skóry czy zadrapaniu, regeneracja przebiega zdecydowanie szybciej. Jednym z najważniejszych warunków prawidłowego gojenia się tkanki jest jej ochrona przed zakażeniami bakteryjnymi, które mogą spowolnić cały proces na-

prawczy, a także przyczynić się do powstania przebarwień pozapalnych. Podczas procesu gojenia należy przestrzegać zasad podwyższonej higieny, przemywać dwa razy dziennie skórę środkiem odkażającym lub stosować delikatny środek myjący. Odpowiednio dobrane dermokosmetyki ułatwiające proces gojenia pozabiegowego zawierają zwykle wysuszający tlenek cynku lub krzemian magnezu oraz chroniące przed infekcją siarczany cynku i siarczany miedzi. Dobrze dobrane preparaty stymulują regenerację naskórka przez wpływ na migrację, przenikanie i różnicowanie się komórek. Zmniejszają zaczerwienienie, uczucie gorąca, dyskomfort po zabiegach. Powinny posiadać zdolność łatwego rozprowadzania na uszkodzonej skórze. Niektóre z nich zawierają zielony pigment, który jest niewidoczny po nałożeniu na skórę, a znakomicie maskuje jej zaczerwienienie. Preparaty takie nie mogą zawierać kompozycji zapachowych, konserwantów ani alkoholu. Powinny być hypoalergiczne i nie mogą powodować powstawania zaskórników. Najczęściej stosowanym związkiem w tych preparatach jest siarczan miedzi. Już w latach trzydziestych stwierdzono, że miedź posiada właściwości antybakteryjne. Hamuje ona nie tylko wzrost bakterii, ale także wielu rodzajów pleśni, grzybów, glonów i wirusów^[3]. Kompleksy miedzi tworzą rodniki, które inaktywują wirusy oraz zaburzają funkcje i strukturę enzymów poprzez wiązanie się z grupą tiolową lub innymi grupami w cząstkach białek. Jony miedzi mogą tworzyć białka chelatowe poprzez wiązanie się z grupami karboksylowymi i aminowymi, powodując w ten sposób inaktywację białek bakterii^[3]. Badania przeprowadzone w celu sprawdzenia właściwości antybakteryjnych miedzi wykazują, że w przypadku zanieczyszczenia bakteriami powierzchni wykonanych z materiału, którego co najmniej 65% stanowi miedź, w ciągu około dwóch godzin dochodzi do eliminacji

99% tych drobnoustrojów. Stwierdzono, że obecność miedzi w składzie powierzchni w placówkach szpitalnych zmniejszyło ryzyko zakażeń o 40,4%^[4]. Z badań przeprowadzonych przez zespół Michelsa i wsp. (2009 r.) wynika, że powierzchnie pokryte miedzią mają zdolność ograniczania liczby bakterii przenoszonych przez dotyk, w tym MRSA^[5]. Miedź wykorzystywana jest również w reakcjach enzymatycznych, zachodzących w trakcie syntezy kolagenu oraz prowadzących do wzrostu aktywności antyoksydacyjnej^[6]. Siarczan cynku, jak wspomniano powyżej, to kolejny chroniący skórę przed infekcjami związek będący składnikiem dermokosmetyków. Cynk jest pierwiastkiem śladowym, który odgrywa bardzo ważną rolę w metabolizmie komórkowym i stabilizacji błon komórkowych. Jest składnikiem wielu układów enzymatycznych, w których albo jest koenzymem, albo stanowi integralną część samego enzymu. Bierze udział w regulacji syntezy białek i przemiany węglowodanów. Ponadto warunkuje prawidłową czynność układu odpornościowego^[7]. W przypadkach niedoboru cynku obserwuje się zaburzenia koncentracji, spadek odporności, złe gojenie się ran, a w przypadkach znacznych niedoborów zaburzenia dermatologiczne – łysienie plackowate, złośliwe^[7]. Siarczan cynku wykazuje właściwości przeciwzapalne. Miejscowo cynk stosowany jest w dermatologii na trudno gojące się rany, przewlekłe stany zapalne skóry, wykwity skórne z nadkażeniem bakteryjnym oraz w przypadku świądu. Preparaty miejscowe cynkiem znajdują zastosowanie w regeneracji pozabiegowej, nie tylko przyspieszając odnowę naskórka, ale także zapobiegając przebarwieniom pozapalnym skóry, rozjaśniając skórę oraz wyrównując jej koloryt. Tlenek cynku ma właściwości ściągające i łagodzące stany zapalne skóry oraz dodatkowo chroni skórę przed szkodliwym promieniowaniem UV. Cynk jest skutecznym przeciwutlenia-

czem, zwalcza wolne rodniki oraz wspomaga produkcję nowego kolagenu. Dodatek do preparatów stosowanych w pielęgnacji pozabiegowej kolejnej substancji, zmikronizowanego sukralfatu, dodatkowo przyspiesza regenerację uszkodzonego naskórka poprzez pobudzenie wytwarzania naskórkowych czynników wzrostu. Po zastosowaniu preparatu z dodatkiem sukralfatu tworzy się na ranie warstwa ochronna, zachowująca odpowiednie warunki wilgotności wspierające regenerację tkanek i ograniczająca możliwość wtórnego nadkażenia. Sukralfat tworzy swoistego rodzaju plaster ochronny na skórze. Jeżeli preparat w swoim składzie posiada wodę termalną, dodatkowo koi i łagodzi podrażnienia. Produkty te znakomicie sprawdzają się do zastosowania bezpośrednio po zabiegach z wykorzystaniem peelingu chemicznych, laserów, mezoterapii, wypełnieniach kwasem hialuronowym czy mikrodermabrazji oraz do przewlekłej, codziennej pielęgnacji po tych zabiegach.

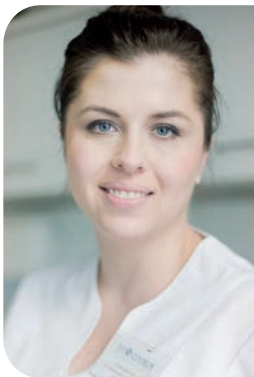
W pielęgnacji pozabiegowej po zastosowaniu elektrokoagulacji w pierwszym etapie stosuje się maści z antybiotykiem lub antybiotyki w aerozolu, a dopiero po kilku dniach można zastosować odpowiednie preparaty dermokosmetyków^[6]. W przypadku kriochirurgii po zabiegu pacjent może odczuwać pieczenie i ból przez kilka godzin. W tym czasie wskazane jest stosowanie środków przeciwbólowych. W pierwszej dobie po zabiegu pojawiają się zaczerwienienie skóry i obrzęk, aż do powstania pęcherza. Do czasu badania kontrolnego należy stosować opatrunki z maścią z antybiotykiem dwa razy dziennie. W przypadku objawów sączenia opatrunki powinno się zmieniać 3-4 razy dziennie, a owrzodzenia przemywać preparatami z octanidyną^[8]. Po usunięciu przez lekarza pęcherzy ranę należy przemywać płynem odezakażającym, a opatrunki z maściami kontynuować jeszcze kilka dni. Następnie można zastosować preparaty dermokosmetyków

z siarczanem miedzi i siarczanem cynku. Przy leczeniu licznych zmian po krioterapii, np. licznych brodawek wirusowych na dłoniach czy stopach, można zastosować raz dziennie kilkuminutowe kąpiele w jasnoróżowym roztworze nadmanganianu potasu^[8].

Uzyskanie optymalnych wyników po przeprowadzeniu zabiegów dermatologicznych czy zabiegów z zakresu medycyny estetycznej zależy nie tylko od doskonałej techniki samego zabiegu, ale także od odpowiednio dobranej pielęgnacji pozabiegowej ułatwiającej proces gojenia i przyspieszającej regenerację uszkodzonych tkanek.

Piśmiennictwo:

1. Czarnota A. Pielęgnacja i regeneracji skóry po nieinwazyjnych zabiegach odmładzania twarzy. *Kosmetologia estetyczna* 2016, 1: 61-64.
2. Jabłońska S., Chorzeński T. *Choroby skóry*. Wydawnictwo lekarskie PZWL 2002: 18.
3. Lewis A., Keewil CW. Przeciwbakteryjne właściwości miedzi i jej stopów. *International Cooper Association* 2004: 13-16.
4. Ziemia B, Jakimiak B, Chojecka A, Röhm-Rodowald E, Wiercińska O, Kancłerski K. Działanie przeciwdrobnoustrojowe metali. *Zakażenia* 2013, 5.
5. Michels H. T., Noyce J. O., Keevil C. W.: Effects of temperature and humidity on the efficacy of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* challenged antimicrobial materials containing silver and copper, *Letters in Applied Microbiology* 2009, 49, 191-5.
6. Pfenninger JL, Flower GC. *Procedury zabiegowe i diagnostyczne w dermatologii i medycynie estetycznej*. red Kaszub A. Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2012.
7. *Medycyna praktyczna - baza leków stan na dzień 25.12.2017* https://bazalekow.mp.pl/leki/doctor_subst.html?id=2167.
8. Kaźmierowski M., Bowszyc-Dmochowska M. *Kriochirurgia w chorobach skóry*. Czelej Wydawnictwo, Lublin 2017.



lek. Aleksandra Znajewska-Pander¹
lek. Małgorzata Orylska¹
dr n. med. Agnieszka Owczarczyk-Saczonek¹
prof. dr hab. n. med. Waldemar Placek^{1,2}

¹ Klinika Dermatologii, Chorób Przenoszonych
Drogą Płciową i Immunologii Klinicznej
w Olsztynie

² Derm-Art, Naukowo-Badawczy i Naukowo-
Szkoleniowy Ośrodek Dermatologii Estetycznej,
Dermatochirurgii i Fotodermatologii w Gdyni

Praktyczne aspekty zastosowania glikokortykosteroidów w aerozolach w chorobach skóry

Miejscowe glikokortykosterydy (GKS) są często wybierane jako leczenie dla wielu rodzajów zapalnych dermatoz. Z uwagi na to, że wykazują działanie przeciwzapalne, przeciwświądowe, przeciwochroneczne, antyproliferacyjne oraz immunosupresyjne, są szeroko stosowane jako terapia pierwszego rzutu steroidowrażliwych chorób skóry.

Dermatozy zapalne są chorobami spotykanymi w codziennej praktyce dermatologicznej. Do najczęściej występujących steroidowrażliwych dermatoz należą: choroby alergiczne skóry, łuszczyca i dermatozy łuszczycopodobne, choroby rumieniowe, fotodermatozy czy uszkodzenia skóry czynnikami fizykalnymi.

Wspólnym mianownikiem wymienionych jednostek chorobowych jest podłoże rumieniowe, suchość skóry, a także współwystępowanie nasilonego, nawrotowego świądu skóry. Najczęstszą chorobą alergiczną jest wyprysk (egzema). To pojęcie kliniczne odnosi się do zmian skórnych o charakterze rumieniowo-grudkowo-pę-

cherzykowym. Typowy dla wyprysku polimorfizm zmian w fazie gojenia ustępuje miejsca złuszczeniu powierzchni skóry. Za powstanie zmian odpowiedzialny jest alergen lub inny czynnik drażniący. Zupełnie inaczej jest w przypadku łuszczycy, gdzie niemożliwe jest bezpośrednie określenie czynnika prowokującego powstawanie zmian skórnych. Do najczęściej występujących zaliczają się: uraz fizyczny lub chemiczny, infekcje - szczególnie paciorkowcowe, oraz leki. Obraz kliniczny poszczególnych ognisk w łuszczycy jest monotony. Pierwsze zmiany są zwykle rumieniowe, grudkowe i na skutek skróconego czasu przejścia keratynocytów z war-

stwy podstawnej do wyższych warstw naskórka szybko pokrywają się srebrną łuską. Z kolei atopowe zapalenie skóry jest przewlekłą nawrotową zapalną chorobą skóry, dotyczącą naskórka i skóry właściwej, które cechuje się świądem, typowym umiejscowieniem oraz charakterystyczną morfologią zmian skórnych uzależnioną od wieku pacjenta. Oparzenia słoneczne występują niemal u 100% populacji w ciągu całego życia, wykluczając osoby o najciemniejszej karnacji. Są toksyczną reakcją skórą wywołaną promieniowaniem UVB o długości fali między 295 a 315 nm. Początkowy rumień z towarzyszącym obrzękiem jedynie w cięższych przypadkach ewoluje w pęcherze, a następnie złuszczenie naskórka. Nagłe wystąpienie objawów i duże nasilenie zmian pęcherzowych, śączących, z pozapalną hiperpigmentacją, są bardziej typowe dla fototoksycznego zapalenia skóry; do tego jednak niezbędna jest obecność w lub na skórze czynnika wzmacniającego efekt promieniowania słonecznego.

Leczenie dermatoz zapalnych jest podobne. Skuteczna terapia wymaga systematyczności, polega na codziennym stosowaniu odpowiednich preparatów i pielęgnacji skóry zapewniającej odbudowę zaburzonych funkcji bariery hydrolipidowej. Miejscowe glikokortykosteroidy (GKS) są wybierane w leczeniu wielu chorób skóry, zarówno w ostrym stadium choroby, jak i w zaostrzeniu choroby przewlekłej. Leki glikokortykosteroidowe działają szybko, znacznie poprawiając stan miejscowy skóry oraz redukując jej świąd, który jest wspólną cechą wymienionych dermatoz. Decydując się na miejscową aplikację wspomnianych preparatów, należy pamiętać, że są one często nadużywane zarówno przez pacjentów, jak i przez lekarzy i wywołują wiele powikłań miejscowych, rzadziej ogólnoustrojowych. Prze-

ciwowskazaniem do leczenia jest brak chęci współpracy ze strony pacjenta oraz, co bardzo istotne, brak prawidłowego rozpoznania choroby w trakcie diagnostyki różnicowej. W przypadku dermatoz ropnych i bakteryjnych często stosuje się połączenie GKS z antybiotykiem. Ponadto miejscowych glikokortykosteroidów nie powinno się stosować u pacjentów z trądzikiem zwykłym lub różowatym, w miejscowym leczeniu owrzodzeń gołenii, u dzieci na skórę w okolicy pieluszkowej oraz w terapii nowotworów skóry innych niż chłoniaki. Niezbędna jest szczególna ostrożność podczas stosowania GKS na dużych powierzchniach skóry (powyżej 30%) lub na twarz i okolice anogenitalne (wchłanianie w okolicy krocza jest 42 razy większe niż przez skórę ramienia). Leki glikokortykosteroidowe nowej generacji można stosować już od 2. r.ż., raz na dobę na chorobowo zmienioną skórę. Terapia powinna być krótka, zazwyczaj trwa do uzyskania poprawy klinicznej, średni czas nie powinien przekraczać 2–3 tygodni. Charakter zmian skórnych powinien decydować o doborze odpowiedniej postaci leku glikokortykosteroidowego. Maść przeznaczona jest do stosowania w zmianach przewlekłych, suchych, z hiperkeratozą lub lichenifikacją. Krem zaleca się w przypadkach aktywnego stanu zapalnego skóry, z tendencją do wysięku. Emulsja jest szczególnie polecana u dzieci i w okolicach delikatnych (twarz, pachwiny, fałdy skórne). Roztwór zaś przeznaczony jest do leczenia dermatoz występujących na owłosionej skórze głowy. Aerosol świetnie sprawdza się w przypadku dermatoz z cechami śczenia, stanów zapalnych zlokalizowanych w trudno dostępnych okolicach lub w przypadku zmian zapalnych, których drażnienie wywołuje u pacjenta dolegliwości bólowe. Zaleca się leczenie metodą klasyczną (ciągłą), która polega na

stosowaniu początkowo silnego glikokortykosteroidu, a następnie leku o słabszym działaniu. Innymi ogólnie przyjętymi schematami leczenia są prowadzenie terapii naprzemiennej (GKS stosuje się miejscowo co 2 dni z preparatem obojętnym) lub pulsowej (GKS stosuje się wymiennie, np. co 2 tygodnie, z emolientami). Dzięki wspomnianym terapiom można skutecznie uniknąć objawów niepożądanych, zredukować sumaryczną dawkę glikokortykosteroidu, uzyskać długą remisję choroby, a także – w rezultacie – uniknąć zjawiska tachyfilaksji. Zazwyczaj znaczna siła działania glikokortykosteroidu związana jest ze zwiększonym ryzykiem działań niepożądanych. Przykładami miejscowych działań niepożądanych GKS są nieodwracalne zmiany zanikowe naskórka i skóry właściwej: ścieńczenie i zaniki skóry, rozstępy skórne, teleangiektazje, odbarwienia lub



Ryc. 1. Alergiczne kontaktowe zapalenie skóry w obrębie prawego dołu łokciowego. Zastosowanie glikokortykosteroidu w aerozolu pozwala uniknąć powstania warstwy okluzyjnej, która mogłaby sprzyjać rozwojowi nadkażenia.

przebarwienia skóry, nadmierne owłosienie, trądzik posteroïdowy, zapalenie okołoustne, wtórne nadkażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze oraz upośledzony proces gojenia się ran i owrzodzeń. Ogólnoustrojowe działania niepożądane to: zahamowanie osi podwzgórze–przysadka–nadnercza oraz wystąpienie objawów zespołu Cushinga, hiperglikemia, nadciśnienie tętnicze.

Uwagi praktyczne: zalety i wady stosowania aerozoli

Poniżej przedstawiono pięć sytuacji klinicznych, w których sprawdza się stosowanie glikokortykosteroidów w formie aerozoli.



Ryc. 2. Nasilony odczyn fototoksyczny z masywnym sączeniem. Oprócz wysiękowego charakteru zmian skórnych w kontekście doboru leczenia bardzo istotne są dolegliwości bólowe zgłaszane przez pacjenta. Zastosowanie leku w postaci aerozolu ma działanie chłodzące, pozwala na jego równomierne rozprowadzenie oraz wysuszenie zmian.



Ryc. 3. Pęcherzyca Hailey-Hailey w stadium zaostżenia. Zlewne zmiany rumieniowo-złuszczające, zlokalizowane wyjściowo w okolicach wyprzeniowych, którym niejednokrotnie towarzyszą rozległe nadżerki powstałe w wyniku maceracji wiotkiej pokrywy pęcherza. Miejscowy glikokortykosteroid w aerozolu umożliwia pacjentowi aplikację leku w trudno dostępnych okolicach takich jak pachwiny, fałd podbrzusny, szpara międzypośladkowa.



Ryc. 4. Atopowe zapalenie skóry. Typowa lokalizacja zmian to zgięcia łokciowe, podkolanowe, nadgarstki, grzbiety rąk. W przebiegu choroby, której głównym objawem jest świąd dochodzi do pogrubienia skóry z towarzyszącym nadmiernym poletkowaniem. Podstawę terapii stanowi stosowanie emolientów mające na celu uszczelnienie bariery skórno-naskórkowej. W okresach zaostżenia choroby nadżerki i przeczosy mogą ulegać nadkażeniu bakteryjnemu. Wówczas zastosowanie leku w formie aerozolu ogranicza kontakt z chorobowo zmienioną skórą przyspieszając gojenie oraz minimalizując dolegliwości bólowe związane z aplikacją leku. Ponadto na rynku dostępne są preparaty łączące zawierające glikokortykosteroid w połączeniu z antybiotykiem.



Ryc. 5. Odczyn fitofototoksyczny. Zmiany mogą przybierać postać pęcherzy wypełnionych surowiczym płynem. W leczeniu zaleca się stosowanie miejscowych glikokortykosteroidów, jednakże aplikacja leku w postaci maści lub kremu mogłaby spowodować uszkodzenie pokrywy pęcherza i wydłużenie gojenia. W praktyce najlepszym rozwiązaniem jest odbarczenie pęcherza i zastosowanie aerozolu.

Podsumowując, w każdym przypadku skuteczne leczenie powinno szybko eliminować objawy choroby, wpływać pozytywnie

na jakość życia pacjentów oraz zapobiegać zaostrzeniom choroby, przy minimalnym działaniu niepożądanym wynikającym z zastosowanej terapii.

Piśmiennictwo:

1. Kaszuba A., Adamski Z., Leksykon Dermatologiczny, t.II, wydanie I, Lublin 2011, 802.
2. Kaszuba A, Pastuszka M., Kaszuba A., Miejscowe glikokortykosteroidy w leczeniu chorób skóry-zalecane standardy postępowania, Forum Medycyny Rodzinnej 2009, tom 3, nr 5, 347–358.
3. Czarnecka-Operacz M Sadowska, Diagnostyka różnicowa atopowego zapalenia skóry Dermatologia po dyplomie 2014, 04.
4. Czarnecka-Operacz M Atopowe zapalenie skóry- aktualna wiedza w zakresie zjawisk immunologicznych i możliwości terapeutycznych Przegl. Dermatol. 2009.
5. Śpiewak R. wyprysk kontaktowy Post Dermatol Alergol 2009, 26, 5, 375-377.

Derm-art
Dermatologia i kosmetologia

Indywidualna Specjalistyczna Praktyka Lekarska
prof. dr hab. n. med. Waldemar Placek

Specjalista dermatolog - wenerolog
choroby skóry i błon śluzowych, diagnostyka
i leczenie, zabiegi estetyczne

Ul. Batalionów Chłopskich 24
81-415 Gdynia
Tel. 607 297 835 / 58 661 61 92

dr n. med. Monika Sikorska
prof. dr hab. n. med. Roman J. Nowicki

Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Roman J. Nowicki

Mupirocyna w leczeniu miejscowych zakażeń skóry

Bakteryjne choroby skóry są jednymi z najczęściej występujących infekcji bakteryjnych na świecie. Działania profilaktyczne i lecznicze polegają na stosowaniu miejscowych antybiotyków lub preparatów antyseptycznych. Antybiotyki do stosowania miejscowego powinny charakteryzować się szerokim spektrum działania przeciwbakteryjnego, niskim ryzykiem indukcji lekooporności oraz niskim ryzykiem reakcji nadwrażliwości.

Ze względu na swoją wysoką skuteczność mupirocyna jest nieocenionym antybiotykiem w terapii miejscowej. Charakteryzuje się silnym działaniem bakteriobójczym w stosunku do gronkowców i paciorkowców, czyli patogenów odpowiedzialnych za rozwój najczęstszych infekcji skórnych^[1]. Obecnie mupirocyna jest stosowana na całym świecie do miejscowego leczenia bakteryjnych chorób skóry, głównie liszajca zakaźnego, zapalenia mieszków włosowych, czyraczności i wtórnych infekcji skóry oraz w celu dekolonizacji nosicielstwa gronkowca, w tym opornego na metycylinę *S. aureus* (MRSA)^[2].

Mupirocyna (kwas pseudomonowy A) jest antybiotykiem wytwarzanym przez *Pseudomonas fluorescens*, który po raz pierwszy został opisany przez Fullera w 1971 roku^[3]. Antybiotyk ten wykazuje działanie bakteriobójcze w stosunku do gronkowców i paciorkowców (poza paciorkowcami z grupy D) oraz niektórych bakterii Gram-ujemnych, w tym *Haemophilus influenzae* i *Neisseria gonorrhoeae*^[4]. Niski poziom aktywności mupirocyny wobec

bakterii stanowiących florę fizjologiczną (*Corynebacterium*, *Micrococcus* i *Propionibacterium* spp.) dodatkowo wspomaga leczenie infekcji z uwagi na zachowanie naturalnych mechanizmów obronnych przeciwko patogenom. Dodatkowo zwiększona aktywność mupirocyny w środowisku kwaśnym może być korzystna w odniesieniu do kwaśnego pH skóry.

Warto podkreślić, że mupirocyna jest antybiotykiem wykazującym aktywność wyłącznie w miejscu podania, nie przenika do krwiobiegu, nie wywołuje działań ogólnoustrojowych i w konsekwencji charakteryzuje się bardzo niskim ryzykiem działań niepożądanych. Objawy niepożądane zgłaszane są tylko u około 3% pacjentów, do najczęstszych należy świąd, suchość i podrażnienie w miejscu aplikacji, sporadycznie reakcje alergiczne i fototoksyczne.

Ogólne zasady leczenia zakażeń skóry

Rodzaj antybiotyku dobieramy w zależności od patogenu, a podłoże leku należy dostosować do lokalizacji zmian skórnych.

Skóra przed aplikacją powinna być czysta, a zastosowana ilość preparatu i częstotliwość stosowania zgodna z ulotką (zazwyczaj 2-3 razy dziennie). Odmierzając odpowiednią ilość leku można posłużyć się jednostką, tzw. *finger tip unit* (ilość preparatu wyciśnięta na opuszek palca).

W terapii zakażeń wykorzystuje się antybiotyki ogólne lub miejscowe, ich wybór zależy od rozległości, lokalizacji, głębokości infekcji bakteryjnej i wcześniejszych metod leczenia. W leczeniu systemowym najczęściej stosuje się penicyliny, cefalosporyny, tetracykliny i makrolidy. Leczenia ogólnego wymagają zazwyczaj ciężkie zakażenia gronkowcowe (gronkowcowy zespół oparzonej skóry, czyraki), paciorkowcowe (róża), choroby przenoszone drogą płciową oraz wtórne nadkażenia bakteryjne w przebiegu np. chorób alergicznych przebiegających z dużym świądem^[5]. W leczeniu miejscowym liszajca zakaźnego lekiem z wyboru jest mupirocyna^[6,7].

Z tego względu, że mupirocyna nie przenika do krwiobiegu, przy jej miejscowym stosowaniu występuje niskie ryzyko rozwoju działań niepożądanych oraz wysokie stężenie substancji aktywnych w miejscu podania. Aplikowana na skórę i błony śluzowe, dzięki mniejszym dawkom antybiotyku niż w terapii ogólnej, wywiera niewielki wpływ na narządy wewnętrzne^[8]. Potwierdzone bezpieczeństwo leczenia mupirociną umożliwiło rekomendowanie leku dla pacjentów w każdym wieku, już od 1. dnia życia.

Liszajec zakaźny

Liszajec zakaźny (łac. *impetigo contagiosa*) jest wysoce zakaźną bakteryjną chorobą skóry, występującą najczęściej u dzieci w wieku 2-5 lat. Dorośli są predysponowani do rozwoju choroby, jeśli pracują lub przebywają w zatłoczonych pomieszczeniach^[9]. Liszajec zakaźny został uznany za

łagodną infekcję skóry, jednak może prowadzić do wtórnych zakażeń bakteryjnych oraz powodować cięższe zakażenia, w tym ostrą gorączkę reumatyczną i reumatyczną chorobę serca^[10].

Wyróżnia się dwie postaci liszajca zakaźnego – postać pęcherzową i bezpęcherzową, różniące się czynnikami etiologicznymi i obrazem klinicznym. Postać bezpęcherzowa występuje częściej (około 70% chorych na liszajca zakaźnego) i wywoływana jest przez gronkowce *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) lub paciorkowce *Streptococcus pyogenes* (*S. pyogenes*). Objawy pod postacią szybko pękających krost, formujących żółto-miodowe strupy, lokalizują się zazwyczaj na skórze twarzy i kończyn oraz w miejscu uszkodzenia skóry w wyniku ukąszenia przez owady, podrapania lub wyprysku. Liszajec pęcherzowy wywołany jest wyłącznie przez *S. aureus*, a dobrze napięte pęcherze często lokalizują się w okolicach wyprzeniowych^[11].

Liszajec zakaźny jest chorobą samoograniczającą się, nieleczony ustępuje zazwyczaj w ciągu 4 tygodni. Zaleca się jednak skuteczne leczenie, celem ograniczenia tej wysoce zakaźnej infekcji, która stanowi ponadto znaczny stygmat dla chorego, ponieważ lokalizuje się głównie wokół naturalnych otworów na skórze twarzy.

Terapią pierwszego rzutu wg WHO (Światowej Organizacji Zdrowia) w liszajcu zakaźnym jest mupirocyna^[10], jednak w przypadku chorych z licznymi rozsianymi zmianami skórnymi lub po niepowodzeniu leczenia miejscowego należy zastosować doustną antybiotykoterapię: dikloksacylinę, klindamycynę, amoksycylinę z kwasem klawulanowym lub cefaleksyny^[11]. Antybiotyki podawane ogólnoustrojowo zostały ocenione jako gorsze w porównaniu z mupirociną.

Mniejszą skutecznością w leczeniu liszajca zakaźnego charakteryzują się środki antyseptyczne^[12].

Oporność bakteryjna

Ważną zaletą mupirocyny jest powolne tempo powstawania szczepów gronkowców opornych na lek oraz brak występowania krzyżowej oporności z innymi antybiotykami, szczególnie tymi istotnymi w leczeniu poważnych zakażeń ogólnoustrojowych. Brak oporności krzyżowej między mupirociną a innymi grupami antybiotyków związana jest z unikalną strukturą chemiczną i odmiennym sposobem działania, polegającym na hamowaniu syntezy białek drobnoustroju poprzez wiązanie się z enzymem (syntetaza izoleucylo-tRNA)^[1].

Mając na uwadze wzrost oporności bakterii wywołujących liszajec zakaźny na niektóre dotychczasowe antybiotyki, istotne jest poszukiwanie skutecznych metod leczenia. Zgodnie z wytycznymi WHO rekomenduje się mupirocinę jako metodę leczenia liszajca zakaźnego. Należy podkreślić, że coraz częściej dochodzi do rozwoju bakterii *S. aureus* opornych na metycylinę (MRSA), szczepu, który jeszcze niedawno ograniczony był prawie wyłącznie do zakażeń szpitalnych^[3]. Mupirocyna charakteryzuje się powolnym rozwojem oporności, co wyróżnia ją spośród innych miejscowych leków przeciwegonkowcowych^[1,4].

Piśmiennictwo:

1. Sutherland R., Boon R.J., Griffin K.E. i wsp.: Antibacterial activity of mupirocin (pseudomonic acid), a new antibiotic for topical use. *Antimicrob Agents Chemother* 1985; 27(4): 495-498.
2. Birk R., Aderhold C., Wenzel A. i wsp.: Mupirocin reduces ciliary beat frequency of human nasal epithelial cells. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2016; 273: 4335-4341.
4. Fuller A.T., Mellows G., Woolford M. i wsp.: Pseudomonic acid: an antibiotic produced by *Pseudomonas fluorescens*. *Nature* 1971; 234(5329): 416-417.
5. Pereira L.B.: Impetigo – review. *An Bras Dermatol* 2014; 89: 293-299.
6. Owczarek W., Wydrzyńska A., Paluchowska E.: Antybiotyko-terapia w chorobach skóry. *Pol Merk Lek* 2011; 179: 367.
7. Geria A.N., Schwartz R.A.: Impetigo update: new challenges in the era of resistance. *Cutis* 2010; 85(2): 65-70.
8. Nowicki R., Barańska-Rybak W.: Skórne infekcje bakteryjne u dzieci. Liszajec zakaźny. *Przew Lek* 2002; 5(4): 64-67.
9. Gelmetti C.: Local antibiotics in dermatology. *Dermatologic Therapy* Vol.21, 2008; 187-195.
10. D'Cunha N.M., Peterson G.M., Baby K.E.: Impetigo: A need for new therapies in a world of increasing antimicrobial resistance. *J Clin Pharm Ther* 2017; 23.
11. Steer A.C., Carapetis J.R.: Acute rheumatic fever and rheumatic heart disease in indigenous populations. *Pediatr Clin North Am.* 2009; 56: 1401-1419.
12. Hartman-Adams H., Banvard C., Juckett G. i wsp.: Impetigo: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician.* 2014; 90: 229-235.
13. Williamson D.A., Carter G.P., Howden B.P.: Current and Emerging Topical Antibacterials and Antiseptics: Agents, Action, and Resistance Patterns. *Clin Microbiol Rev* 2017; 30(3): 827-860.
14. WHO (World Health Organization) Antimicrobial Resistance. Fact Sheet no. 194. Geneva: WHO. 1998. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/en/> [Accessed 18 July 2017].
15. Bulanda M.: Zapobieganie zakażeniom wywołanymi przez metycylinooporne gronkowce złociste (MRSA). *Zakażenia* 2010; 6: 94-7.

lek. Aleksandra Jonkisz
dr n. med. Joanna Bartosińska
prof. dr hab. n. med. Dorota Krasowska

Klinika Dermatologii, Wenerologii i Dermatologii Dziecięcej w Lublinie
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Dorota Krasowska

Miejscowe leczenie trądziku pospolitego – leczenie skojarzone kontra monoterapia

Trądzik pospolity to jedna z najczęstszych chorób skóry u osób w wieku nastoletnim, ale coraz częściej występuje również u młodych dorosłych i ludzi po 40 r.ż. W patogenezie trądziku dużą rolę odgrywa nadprodukcja łoju, zaburzenia rogowacenia ujęć jednostek włosowo-łojowych, kolonizacja gruczołów łojowych przez *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) oraz rozwój stanu zapalnego.

Leczenie trądziku powinno opierać się na indywidualnym podejściu do pacjenta, co wiąże się z koniecznością wyboru odpowiedniej metody terapii oraz wyjaśnieniem, niejednokrotnie bardzo młodej osobie, zasad leczenia i istoty choroby, która czasami może trwać przez wiele lat z okresami poprawy i zaostrzenia zmian skórnych. Niezależnie od wyboru metody leczenia jej skuteczność uzależniona jest od zrozumienia i przestrzegania przez chorego ustalonych zasad, co wymaga nawiązania dobrej komunikacji między lekarzem a pacjentem. W zależności od postaci klinicznej i nasilenia trądziku zaleca się postępowanie terapeutyczne zgodne z wytycznymi europejskimi oraz z konsensusem Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Nawiązując do wytycznych, leczenie miej-

scowe dedykowane jest postaci łagodnej do umiarkowanej oraz może być stosowane pomocniczo do terapii ogólnej. Ważne jest poinformowanie pacjenta o konieczności nakładania preparatów leczniczych na całą powierzchnię zmienionej chorobowo skóry, a nie tylko na istniejące już wykwity.

W trądziku łagodnym leczenie miejscowe może być stosowane w monoterapii lub w terapii skojarzonej. Wybierając metodę monoterapii, lekarz ma do dyspozycji retinoidy, nadtlenek benzoilu oraz kwas azelainowy, które są skuteczne głównie w trądziku zaskórnikowym i zaskórnikowo-grudkowym. W monoterapii nie powinno się stosować antybiotyków, gdyż może to prowadzić do zjawiska narastającej w ostatnich latach lekooporności *P. acnes*. W leczeniu miejscowym

Tab. 1. Właściwości i działanie leków miejscowych stosowanych w trądziku (wg Konsensusu Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Przegl. Dermatol 2012, 99:649-673).

Substancja czynna		Komedolityczne	Przeciwbakteryjne	Przeciwzapalne
retinoidy	tretynoina	++	+/-	+/-
	izotretynoina	++	-	+/-
	adapalen	++	+/-	+
	tazaroten	+++	+/-	+/-
antybiotyki	erytromycyna	+/-	++	+
	klindamycyna	+/-	++	+
nadtlenek benzoilu		+	+++	+/-
kwas azelainowy		+	+	+/-

trądziku mają zastosowanie: antybiotyki, nadtlenek benzoilu, retinoidy (I generacja: tretynoina, izotretynoina, retinaldehyd, III generacja: adapalen, tazaroten) oraz kwas azelainowy/salicylowy.

Antybiotyki miejscowe

Ze względu na duże ryzyko rozwoju antybiotykooporności zarówno w okresie leczenia aktywnego, jak i podtrzymującego, nie należy stosować antybiotyków w monoterapii trądziku. Preparaty o działaniu miejscowym zawierające antybiotyki mają działanie przeciwzapalne i przeciwbakteryjne, są dobrze tolerowane i rzadko powodują reakcje alergiczne oraz podrażnienie skóry. Są szczególnie zalecane w postaci łagodnej do umiarkowanej trądziku, gdzie ograniczają stan zapalny, hamują rozwój *P. acnes* oraz powodują szybkie ustępowanie grudek i krost. Dołączenie do antybiotyku nadtlenku benzoilu znacznie zwiększa skuteczność leczenia i zmniejsza ryzyko rozwoju antybiotykooporności. Z kolei retinoid poprawia działanie antybiotyku oraz wywiera efekt komedolityczny i przeciwzapalny, wspomagając leczenie. Do obecnie stosowanych zewnętrznie antybiotyków należą klindamycyna 1%, erytromycyna 2-2,5% oraz cykliczny węglan erytromycyny 1-2,5% (działający 2-3-

krotnie silniej niż erytromycyna). Dzięki dużej różnorodności form tych leków (roztwory, kremy, żele, zawiesiny) możliwy jest indywidualny dobór preparatu dla każdego pacjenta, a łatwość aplikacji sprawia, że są chętnie stosowane przez chorych. Zgodnie ze stanowiskiem przedstawionym przez ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego szczególnie istotne jest, aby nadtlenek benzoilu stosować przez przynajmniej 5-7 dni w przerwach pomiędzy okresami leczenia antybiotykiem lub jednocześnie z nim. Zgodnie z konsensusem PTD nie należy zalecać terapii łączonej antybiotykami ogólnymi i miejscowymi bez jednoczesnego stosowania nadtlenku benzoilu, ze względu na zwiększanie prawdopodobieństwa rozwoju antybiotykooporności.

Nadtlenek benzoilu (BPO)

Lipofilny lek wykazujący właściwości przeciwbakteryjne oraz komedo- i keratolityczne. Dzięki lipofilnemu charakterowi dobrze przenika do miejsc bytowania *P. acnes* w mieszkach włosowo-łojowym, skutecznie hamuje namnażanie bakterii, jednocześnie ogranicza ryzyko rozwoju oporności na antybiotyki (dotychczas nie opisano oporności bakterii *P. acnes* na nadtlenek benzoilu).

Stosowanie preparatów z nadtlenkiem benzoilu nierzadko powoduje podrażnienie skóry, o czym należy poinformować pacjenta, a następnie zalecić postępowanie łagodzące objawy. W terapii zapobiegania wystąpieniu objawów suchości, rumienia i złuszczenia skóry leczenie należy rozpocząć od preparatu zawierającego mniejsze stężenia leku. Ważne jest także stosowanie niekomedogennych preparatów pielęgnacyjnych, które istotnie zmniejszają cechy podrażnienia. Nadtlenek benzoilu w terapii skojarzonej znalazł zastosowanie w połączeniu z retinoidami lub antybiotykami miejscowymi i jako jeden z niewielu składników aktywnych, ze względu na swoje szerokie spektrum działania (redukcja bakterii o ok. 90%), może być bezpiecznie stosowany w monoterapii trądziku. W Polsce jest dostępny pod postacią kremów, żeli oraz roztworów. Preparaty z nadtlenkiem benzoilu mają działanie odbarwiające, co dotyczy zarówno włosów, jak i ubrań, o czym warto poinformować pacjenta.

Retinoidy

W leczeniu miejscowym trądziku stosuje się retinoidy I oraz III generacji. Dzięki właściwościom normalizującym rogowacenie i działaniu keratolitycznemu powodują uwalnianie mas rogowo-łojowych oraz ewakuację łoju z mieszków włosowych. Ponadto, spośród wszystkich retinoidów, adapalen wykazuje najsilniejsze działanie przeciwzapalne. Należy podkreślić, że retinoidy zwiększają penetrację innych leków stosowanych w leczeniu trądziku, np. miejscowych antybiotyków czy nadtlenku benzoilu. Wspólnym efektem ubocznym związanym ze stosowaniem wszystkich retinoidów jest zjawisko określane jako *ro-dermatitis*, czyli podrażnienie skóry manifestujące się pieczeniem, złuszczeniem, świądem, rumieniem oraz zwiększoną wrażliwością na promieniowanie słoneczne. Dlatego warto stosować je na

wieczór, a aplikacja powinna być poprzedzona miejscowym stosowaniem niekomedogennego preparatu nawilżającego. Objawy te, jeśli pacjent nie zostanie wcześniej poinformowany przez lekarza o możliwości ich wystąpienia, mogą spowodować niechęć do kontynuowania terapii. Aby tego uniknąć, decydując się na wybór miejscowych retinoidów, należy szczegółowo omówić zasady leczenia i jednocześnie zalecić pacjentowi stosowanie niekomedogennych emolientów, ochronę oczu, czerwieni wargowej i błony śluzowej, a także fotoprotekcję. Podczas leczenia, w pierwszych 2-4 tygodniach, może wystąpić zaostrzenie trądziku, co jest związane z przekształcaniem się form niezapalnych w zapalne. Najczęściej pod koniec 2. miesiąca leczenia obserwuje się znaczną poprawę zmian trądzikowych oraz ustępowanie podrażnień.

Kwas azelainowy/kwas salicylowy

Ma działanie keratolityczne, przeciwpalne, antybakteryjne oraz zmniejszające łojotok, co wpływa na ograniczenie tworzenia się mas rogowo-łojowych, kolonizacji *P. acnes* oraz wytwarzania kwasów tłuszczowych mających znaczenie w powstawaniu zmian trądzikowych. Właściwości kwasu azelainowego, polegające na hamowaniu melanogenezy poprzez wpływ na syntezę DNA i oddychanie komórkowe melanocytów, wykorzystuje się w leczeniu przebarwień pozapalnych, w tym potrądzikowych. Po zastosowaniu miejscowym kwas azelainowy przenika do wszystkich warstw skóry, a jego dostępność biologiczna po miejscowym podaniu 1 g leku w postaci kremu lub żelu wynosi ok. 3,6%. Podobnie jak nadtlenek benzoilu nie powoduje antybiooporności, co sprawia, że z powodzeniem może być stosowany w monoterapii trądziku. Występuje pod postacią kremów i żeli (15-20%) zazwyczaj stosowanych 2 razy na dobę.

Tab. 2. Przykłady gotowych preparatów łączonych w leczeniu trądziku dwa w jednym.

Tretynoina + klindamycyna
Klindamycyna + nadtlenek benzoilu
Adapalen + nadtlenek benzoilu

Miejscowe leczenie skojarzone

Miejscowe leczenie skojarzone zwiększa skuteczność terapii, skraca czas leczenia i zmniejsza częstość występowania działań niepożądanych. Z uwagi na złożony patomechanizm trądziku ważne jest, aby planując schemat leczenia, oddziaływać na różne elementy etiopatogenezy choroby. Terapia skojarzona jest jedyną metodą leczenia, która redukuje ryzyko rozwinięcia się antybiotykooporności oraz prowadzi do eradykacji już uodpornionych szczepów. W leczeniu skojarzonym trądziku możliwe są trzy formy terapii: kuracja naprzemienna lekami z różnych grup, aplikacja różnych preparatów w określonych porach dnia lub stosowanie preparatów łączonych dwa w jednym. Kuracja naprzemienna dotyczy głównie długofalowego leczenia preparatami zawierającymi antybiotyki z przerwami trwającymi co najmniej 5-7 dni, w trakcie których stosuje się lek o innym mechanizmie działania. Przykładowe schematy leczenia stosowane w terapii skojarzonej: antybiotyk (np. erytromycyna lub cykliczny węglan erytromycyny) rano i wieczorem + nadtlenek benzoilu na noc lub antybiotyk (np. klindamycyna) rano i wieczorem + retinoid na noc lub nadtlenek benzoilu przez minimum 5-7 dni w przerwach aplikacji antybiotyku.

Wybierając terapię miejscową preparatami dwuskładnikowymi, można liczyć na ograniczenie rozwoju lekooporności bakterii *P. acnes*, dobrą tolerancję, skrócenie czasu leczenia oraz zmniejszenie liczby działań niepożądanych i zwiększenie działania przeciwpalnego.

Tab. 3. Skala ogólnej oceny trądziku przez badacza (Investigators' Global Assessment Scale, IGA) Tabela stworzona na podstawie pracy doktorskiej „Badanie zależności między stresem emocjonalnym a przebiegiem trądziku pospolitego” Anity Rokowskiej-Waluch (Poznań 2014) oraz Guidance for Industry Acne Vulgaris: Developing Drugs for Treatment (2005).

Skala nasilenia	Rodzaj wykwitów
bez zmian (ang. clear)	brak wykwitów trądzikowych
zmiany minimalne (ang. almost clear)	nieliczne zaskórniki i nie więcej niż jedna grudka/krosta
trądzik lekki (ang. mild)	zaskórniki i nie więcej niż kilka grudek/krost
trądzik umiarkowany (ang. moderate)	zaskórniki, grudki, krosty i nie więcej niż jeden guzek
trądzik ciężki (ang. severe)	zaskórniki, grudki, krosty i kilka guzków
trądzik bardzo ciężki (ang. very severe)	zaskórniki, krosty, guzki i cysty

Synergistyczne działanie preparatów łączonych niewątpliwie pozwala na osiągnięcie lepszych wyników terapii w krótszym czasie. Stosowanie raz dziennie jednego preparatu leczniczego w połączeniu z prawidłową pielęgnacją skóry znacznie upraszcza zasady terapii i sprawia, że nawet najmłodszy pacjenci, często stanowiący najliczniejszą grupę chorych z trądzikiem, stosują się do zaleceń.

Zmniejszenie nasilenia trądziku oraz efektywność terapii skojarzonej można określić przy pomocy m.in. skali Leeds, w której zmiany na twarzy ocenia się 12-punktowo, a na tułowie 8-punktowo. Inną skalą, również rekomendowaną przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA) ze względu na jej przydatność w codziennej praktyce klinicznej (nie wymaga zliczania zmian skórnych i dokumentacji fotograficznej), jest skala ogólnej oceny trądziku przez badacza IGA (Investigator's Global Assessment), której interpretację



przedstawiono w Tabeli 3. Skala ta klasyfikuje trądzik w czterech kategoriach, zależnie od występujących zmian skórnych.

Podsumowując, w terapii miejscowej największą skuteczność można osiągnąć leczeniem skojarzonym indywidualnie dobranym do stopnia nasilenia choroby.

Piśmiennictwo:

1. Szepietowski J., Kapińska-Mrowiecka M., Kaszuba A., Langner A., Placek W., Wolska H., Matusiak Ł., Trądzik zwyczajny – patogeneza i leczenie. Konsensus Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. *Przegl. Dermatol* 2012, 99:649 – 673.
2. Lucky A.W., Sugarman J.: Comparison of micronized tretinoin gel 0.05% and tretinoin gel microsphere 0.1% in young adolescents with acne: a post hoc analysis of efficacy and tolerability data. *Cutis* 2011, 87, 305-310.
3. Worret W.L., Fluhr J.W. : Acne therapy with topical benzoyl peroxide, antibiotics and azelaic acid. *JDDG* 2005,4, 293-300.
4. Nast A., Dreno B., Bettoli V., Degitz K., Erdmann R, Finlay A.Y. i inni : European evidence-based (S3) guidelines for treatment of acne. *JEADV* 2012, 26, 1-29.
5. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry Acne Vulgaris: Developing Drugs for Treatment. September 2005.
6. Placek W., Romańska-Gocka K., Grzanka A. : Leczenie miejscowe trądziku. *Przegl Dermatol* 2011; 5: 442-448.
7. Thiboutot D., Gollnick H., Bettoli V., Dreno B., Kang S., Leyden J.J. i inni : New insights into the management of acne : an update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne Group. *J Am Acad Dermatol* 2009,60,S1-S50.
8. Nast AI, Dréno B, Bettoli V, Degitz K, Erdmann R, Finlay AY, Ganceviciene R, Haedersdal M, Layton A, López-Esteban JL, Ochsendorf F, Oprica C, Rosumek S, i inni European Dermatology Forum. European evidence-based (S3) guidelines for the treatment of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012 Feb;26 Suppl 1:1-29.
9. Charakterystyka Produktu Leczniczego <https://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=574>.
10. Charakterystyka Produktu Leczniczego <https://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=1313>.
11. Rokowska-Waluch A., „Badanie zależności między stresem emocjonalnym a przebiegiem trądziku pospolitego ” Poznań 2014 r. Katedra Geriatrii i Gerontologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

lek. Katarzyna Podolec
lek. Monika Wołek
prof. dr hab. n. med. Anna Wojas-Pelc

Katedra i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Jagiellońskiego, Collegium Medicum
Kierownik Katedry: prof. dr hab. n. med. Anna Wojas-Pelc

Preparaty złożone w chorobach z nadmiernym rogowaceniem skóry

Nadmierne rogowacenie skóry związane jest z hiperkeratozą, czyli pogrubieniem warstwy rogowej naskórka. Może ono łączyć się z naturalną reakcją obronną skóry na tarcie i zwiększony nacisk – wówczas tworzą się między innymi modzele oraz nagniotki. Inną przyczyną hiperkeratozy jest reakcja na przewlekły stan zapalny, infekcje, promieniowanie słoneczne czy drażnienie środkami chemicznymi. Rzadziej nadmierna i nieprawidłowa proliferacja keratynocytów jest związana z wrodzonymi schorzeniami. Skóra w przebiegu tych chorób staje się sucha, swędząca i pokryta łuską^[1].

Choroby hiperkeratotyczne skóry mogą być ograniczone do niewielkich, zlokalizowanych zgrubień naskórka lub zajmować większe obszary, czasem nawet skórę całego ciała. Wśród schorzeń dziedzicznych wyróżnia się różne typy rybiich łusek, rogowce dłoni i podeszew, chorobę Dariera oraz rogowacenie mieszkowe. W praktyce dermatologicznej chorobami przebiegającymi z hiperkeratozą, z którymi specjaliści nierzadko się spotykają, są wyprysk przewlekły, liszaj płaski, przewlekła niewydolność żylna czy rogowacenie słoneczne^[1-3].

Jedną z najczęstszych chorób dermatologicznych, w której dochodzi do zaburzeń rogowacenia, jest łuszczyca zwyczajna. Szacuje się, że dotyczy ona około 1-3% osób w naszej populacji^[3,4]. Etiopatogeneza nie jest do końca poznana, ale pod uwagę brane są między innymi czynniki genetyczne, zaburzenia immunologiczne oraz wpływ środowiska. Przy ocenie stopnia nasilenia łuszczycy z po-

mocą przychodzą skale PASI (Psoriasis Area and Severity Index), BSA (Body Surface Area), subiektywna ocena dobrostanu chorego DLQI (Dermatology Life Quality Index)^[4] oraz NAPSİ (Nail Psoriasis Severity Index).

Leczenie ma na celu zminimalizowanie rozległości zmian oraz poprawę jakości życia chorego. W terapii początkowo stosuje się preparaty miejscowe, szczególnie w przypadkach o niewielkich do średnio nasilonych zmian skórnych. Podstawą w codziennej pielęgnacji i leczeniu chorób skóry przebiegających z hiperkeratozą jest stosowanie emolientów, które nawilżają skórę i łagodzą podrażnienia. Emolienty tworzą okluzyjną warstwę na powierzchni skóry, zapobiegając utracie wody z głębszych jej części, ponadto zwiększa się zdolność komórek warstwy ziarnistej do wiązania wody^[5]. Regularna aplikacja preparatów nawilżających zmniejsza świąd, złuszczenie, tworzenie się szczelin oraz pęknięć w obrębie skóry. Dodatkowo

emolienty zwiększają penetrację leków stosowanych miejscowo^[6]. Do ważnych składników występujących w maściach, kremach i emulsjach wykorzystywanych w dermatologii zalicza się mocznik oraz kwas salicylowy. Mocznik należy do humektantów, dzięki swoim właściwościom higroskopijnym w zależności od stężenia może pełnić funkcję nawilżającą, a w przypadku stężenia >10% funkcję złuszczącą. Jest substancją bezpieczną, może być stosowany również u dzieci i kobiet w ciąży^[5,6]. Kwas salicylowy jest w dermatologii znanym od wielu lat środkiem keratolitycznym. Rozluźnia połączenia pomiędzy korneocytami warstwy rogowej oraz obniża pH warstwy rogowej naskórka, wpływając tym samym na nawilżenie oraz zmiękczenie skóry^[5,6]. Dodatkowo kwas salicylowy wykazuje także działanie bakteriostatyczne, jednak nie powinien być stosowany w delikatnych okolicach skóry (takich jak genitalia). Dzięki swoim właściwościom kwas salicylowy wykorzystywany jest obecnie w wielu preparatach recepturowych oraz w gotowych preparatach aptecznych^[6].

W przeszłości popularnym i tanim lekiem w terapii chorób skóry przebiegających z hiperkeratozą był dziegieć. Zmniejsza on hiperproliferyację keratynocytów, powodując remisję zmian skórnych na stosunkowo długi czas. Aktualnie, ze względu na potencjalne działanie kancerogenne, specyficzny zapach i trudności w codziennej aplikacji, jest coraz rzadziej używanym lekiem^[5].

Powszechnie stosowanym środkiem w leczeniu łuszczycy jest cygnolina, która działa antymitotycznie, blokuje syntezę DNA oraz białek, a także zapobiega aktywacji limfocytów T. Cygnolina jest łączona z kwasem salicylowym, który wzmacnia i wydłuża jej czas działania. Zazwyczaj stosowane są stężenia od 0,1% do 2-3%, w terapii minutowej lub na około 2-4 h. Obecnie cygnolina jest nadal używana w leczeniu, jednak cieszy się mniejszym

zainteresowaniem ze strony pacjentów ze względu na swoje właściwości drażniące i możliwość przebarwienia skóry i ubrań^[4,5].

Wśród miejscowych retinoidów rekomendowany do stosowania w przebiegu łuszczycy jest jedynie tazaroten. Wiąże się z receptorami dla kwasu retinowego, wpływając na ekspresję genów, co w konsekwencji prowadzi do zmniejszenia namnażania się komórek naskórka.

Glikokortykosteroidy są najczęściej stosowanymi preparatami miejscowymi w leczeniu chorób hiperproliferacyjnych. Działają one wazokonstrykcyjnie, antyproliferacyjnie, przeciwzapalnie i immunosupresyjnie. Ze względu na liczne działania niepożądane wybierając dany glikokortykosteroid należy mieć na uwadze jego siłę działania, stopień zaostrzenia choroby oraz miejsce, na które ma zostać zaaplikowany^[5].

Wśród gotowych preparatów złożonych w praktyce dermatologicznej najczęściej stosowane są połączenia kwasu salicylowego z dipropionianem betametazonu oraz kalcypotriolu z dipropionianem betametazonu. Preparaty skojarzone są łatwiejsze w stosowaniu, ponieważ wystarczająca jest aplikacja raz na dobę^[4].

Kwas salicylowy powoduje eksfoliację naskórka, dzięki czemu zwiększona jest penetracja glikokortykosteroidu. Wykazano, że dzięki takiemu połączeniu możliwe jest szybsze uzyskanie remisji zmian skórnych niż w monoterapii. Znacząca jest także redukcja dolegliwości świądowych. Preparat cechuje się na ogół dobrą tolerancją, przejściowo mogą wystąpić rumień oraz podrażnienie skóry. Dostępne produkty występują w formie maści oraz płynu, mogą być stosowane zarówno na skórę gładką, jak i owłosioną głowę^[4,5,7].

Połączenie kalcypotriolu z dipropionianem betametazonu jest rekomendowanym leczeniem pierwszego rzutu przez Polskie Towarzystwo Dermatologiczne w terapii lu-

szczyty skóry owłosionej, łuszczycy skóry gładkiej o niewielkim nasileniu oraz łuszczycy paznokci^[4,8]. Zastosowanie substancji o dwóch różnych mechanizmach działania w jednym preparacie zwiększa skuteczność leczenia. Kalcypotriol jest syntetycznym analogiem 1,25-dihydroksycholekalcyferolu, wiąże się z receptorami dla witaminy D, które znajdują się na keratynocytach oraz limfocytach. Dzięki temu dochodzi do zahamowania hiperprolifracji oraz keratynizacji. Ponadto kalcypotriol moduluje proces zapalny w łuszczycy, obniżając poziom IL-1 oraz IL-6^[4,8,9]. Preparat skojarzony zmniejsza możliwość lokalnego podrażnienia skóry wywołanego przez kalcypotriol oraz obniża ryzyko związane z przewlekłą glikokortykosteroidoterapią, jak atrofia skóry, powstawanie teleangiektazji czy tachifilaksja^[4,9]. Choroby przebiegające z hiperprolifracją keratynocytów są schorzeniami przewlekłymi, często wieloletnimi, dlatego istotny jest profil bezpieczeństwa stosowanych leków. Efekt terapeutyczny po zastosowaniu kalcypotriolu z dipropionianem betametazonu jest widoczny po około 2 tygodniach, na pełne działanie preparatu w niektórych przypadkach trzeba czekać 6-8 tygodni. Należy pamiętać, by nie łączyć leku z środkami zawierającymi kwas salicylowy, ponieważ kalcypotriol ulega unieczynnieniu w środowisku kwaśnym. Warto zaznaczyć, że w przypadku, gdy pacjent jest poddawany fototerapii, w pierwszej kolejności powinien być wykonany zabieg naświetlania, a następnie aplikowany preparat z pochodną witaminy D, ponieważ kalcypotriol jest unieczynniony pod wpływem promieniowania ultrafioletowego^[4]. Środek na ogół jest dobrze tolerowany przez chorych. Od około roku lek w formie żelu, zawierający połączenie kalcypotriolu z dipropionianem betametazonu, znajduje się na liście refundacyjnej, dzięki czemu terapia nie jest aż tak kosztowna dla pacjentów.

Podjmując decyzję odnośnie do wyboru terapii u chorego, lekarz musi brać pod uwagę nie tylko stopień nasilenia i lokalizację zmian skórnych, ale także indywidualne preferencje pacjenta. Osoby aktywne, którym często brakuje czasu na kilkukrotne stosowanie różnych preparatów miejscowych, z pewnością docenią zalety preparatów złożonych. Na satysfakcjonującą remisję, oprócz leczenia aktywnych zmian skórnych, ma wpływ także profilaktyka – właściwa pielęgnacja skóry oraz styl życia chorego.

Piśmiennictwo:

1. Jakeman A (2012) The effective management of hyperkeratosis. *Wound Essentials* 7(1):65-73.
2. Elwell R. "The management and treatment of hyperkeratosis" *Br J Nurs* 2017 Apr 27;26(8):468-470.
3. Wounds UK (2015) Management of Hyperkeratosis of the Lower Limb: Consensus Recommendations. *Wounds UK* 11 (4 Supplement).
4. Szepietowski J., Adamski Z., Chodorowska G., Gliński W., Kaszuba A., Placek W., Rudnicka L., Reich A. Leczenie łuszczacu zwyczajnej – rekomendacje ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część I: Łuszcza łagodna, łuszczycy wieku dziecięcego. *Przegl Dermatol* 2012, 99, 83-96.
5. Torsekar R, Gautam MM. Topical Therapies in Psoriasis. *Indian Dermatology Online Journal*. 2017;8(4):235-245.
6. Jacobi A, Mayer A, Augustin M. Keratolytics and Emollients and Their Role in the Therapy of Psoriasis: a Systematic Review. *Dermatology and Therapy*. 2015;5(1):1-18.
7. Pastuszka M., Kaszuba A. „Status of combination drugs with betamethasone dipropionate and salicylic acid in the treatment of skin diseases” *Postep Derm Alergol* 2012; XXIX, 3: 196–204.
8. Reich A., Szepietowski J. „Rola połączenia kalcypotriolu i dipropionianu betametazonu w miejscowej terapii łuszczycy zwyczajnej w świetle aktualnych badań”. *Forum dermatologicum* 2016; tom 2, nr, 1-5.
9. Vakirlis E, Kastanis A, Ioannides D. Calcipotriol/betamethasone dipropionate in the treatment of psoriasis vulgaris. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2008;4(1):141-148.



prof. dr hab. n. med. Magdalena Czarnecka-Operacz

Katedra i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Medycznego
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Zygmunt Adamski

Terapia emolientowa w dermatologii

Omówienie miejsca emolientów w klinicznej praktyce dermatologicznej warto rozpocząć od samej definicji. Emolienty są preparatami natłuszczającymi/nawilżającymi skórę. Wytwarzają na jej powierzchni warstwę okluzyjną (film), która ogranicza odparowywanie wody z naskórka. Emolienty najczęściej spotykane są w kosmetykach i stanowią podstawowy składnik preparatów pielęgnacyjnych.

W międzynarodowych wytycznych postępowania terapeutycznego w atopowym zapaleniu skóry (AZS) emolienty definiowane są jako „miejscowe preparaty/formulacje zawierające w swym składzie substancje typu podłoża, pozbawione aktywnych składników leczniczych”, podczas gdy preparaty określone jako „emolient plus” odnosi się do „miejscowych preparatów/formulacji zawierających składniki o charakterystyce podłoża oraz dodatkowo aktywne elementy niebędące substancjami leczniczymi”.

Emolienty działają w obrębie skóry na trzy sposoby:

- natłuszczają ją, tzn. tworzą na jej powierzchni warstwę okluzyjną, która ogranicza ucieczkę wody przez naskórek (z ang. TEWL: *Trans Epidermal Water Loss*);
- działają emolientyjnie, czyli są odpowiedzialne za uczucie gładkości i miękkości skóry pacjenta;
- po wchłonięciu do głębi skóry zatrzymują wodę poprzez blokowanie międzykomórkowych przestrzeni (kanałów),

którymi w normalnych warunkach jest ona uwalniana przez skórę.

Emolienty najczęściej wchodzi w skład kosmetyków takich jak:

- oliwki/olejki – emolienty stanowią najczęściej ok. 99% produktu;
- lotiony – lekkie, półpłynne emulsje, w których skład wchodzi faza hydrofilowa i hydrofobowa (w tym mieszanina emolientów);
- kremy – typowe emulsje o dość gęstej konsystencji, podobnie jak lotiony składają się z dwóch faz wodnej i lipidowej (w której skład wchodzi emolienty);
- maści – są zazwyczaj znacznie bardziej tłuste od kremów, najczęściej zawierają substancje lipidowe i substancje aktywne/lecznicze (DermNet NZ. [dostęp 2011-04-05]).

Według innych autorów^[1] rozróżnia się dwa rodzaje emolientów ze względu na stosunek zawartości wody do oleju w preparacie:

- olej w emulsji wodnej (O/W), czyli podłoże kremowe;
- wody w oleju (W/O), czyli podłoże maściowe.

Z klinicznego punktu widzenia należy zwrócić szczególną uwagę na skład emolientu, który charakteryzuje jego działanie, a zatem wskazania do jego zastosowania w indywidualnym przypadku pacjenta. Przykładowo niektóre emolienty charakteryzują się działaniem okluzyjnym (zawierają oleje mineralne, pochodne ropy naftowej, lanoliny, steroli oraz wosków), a zatem tworzą swoistą barierę chroniącą skórę przed utratą wody, co skutkuje efektem nawilżenia i wygładzenia skóry^[4].

Silikony (siloksany, polimery polietylenowe) ograniczają uczucie „tłustej skóry” oraz modyfikują jej wrażliwość na czynniki zewnętrzne.

Humektanty (gliceryna, mocznik, kwas mlekowy, mleczany lub sorbitol), które zwykle stosowane są w połączeniu ze środkami o działaniu okluzyjnym, zwiększają nawilżenie warstwy rogowej naskórka.

Stabilizatory (estry polidowe, kwasy alkoholowe), które utrzymują mieszaninę substancji czynnych w stanie emulsji, zapobiegają rozdzieleniu się poszczególnych składników i w związku z tym przedłużają okres przydatności emolientu. Mogą mieć jednak działanie drażniące lub uczulające, zatem nowoczesne emolienty posiadają ich nieznaczną zawartość lub są ich pozbawione. Wymaga to jednak opracowania bardzo skomplikowanych patentów dotyczących samych opakowań emolientów, które zabezpieczają sterylność preparatu i gwarantują odpowiednio długi okres przydatności.

Należy koniecznie zwrócić uwagę na dokładną charakterystykę składu emolientu, który może posiadać dodatkowe działania lecznicze (działanie antyproliferacyjne, przeciwzapalne, przeciwsłoneczne, złuszczone itp.) i dobrać go odpowiednio do sytuacji klinicznej.

Zastosowanie emolientów w codziennej praktyce klinicznej powinno dotyczyć:

- sytuacji, w których poprawa bariery naskórkowej jest bezwzględnie konieczna, zarówno w zakresie jej struktury i funkcji (wczesniaki <32t.c.),
- dzieci i osób starszych, u których stwierdza się ewidentną suchość skóry,
- dermatoz przebiegających z suchością i złuszczeniem naskórka oraz u niemowląt obciążonych dodatnim rodzinnym wywiadem atopowym lub klinicznymi objawami AZS,
- wielu innych dermatoz przebiegających z suchością, świądem i stanem zapalnym skóry, niezależnie od wieku pacjenta.

Zawsze należy zwrócić uwagę na wiek pacjenta, od którego emolient może być bezpiecznie stosowany.

Działanie emolientów jest niezwykle zróżnicowane i m.in. zależne od ich składu. Dodatkowo mogą działać przeciwzapalnie, przeciwsłonecznie oraz zmiękczać itp.

Biorąc zatem pod uwagę zróżnicowaną charakterystykę emolientów, w dermatologii znajdują one bardzo szerokie zastosowanie. Warto zaznaczyć, że szczególne zainteresowanie tą grupą preparatów miejscowych rozpoczęło się od poszukiwania uzupełniających metod terapeutycznych w odniesieniu do dermatoz, którym towarzyszy wyraźnie zaznaczona suchość i świąd skóry.

Sztandarowym przykładem takiej dermatozy jest naturalnie AZS, z którym w swojej codziennej praktyce klinicznej spotyka się wielu specjalistów rozmaitych dziedzin nauk medycznych, jak też lekarz pierwszego kontaktu.

Jak wiadomo najbardziej wiarygodne informacje uzyskać możemy ze szczegółowych analiz przeprowadzanych i publikowanych na łamach wiarygodnych czasopism takich jak: *randomized controlled trials (RCTs) in the Cochrane Skin Group Specialised Skin Register, CENTRAL in The Cochrane Library,*

MEDLINE, Embase, LILACS, the GREAT database). W okresie do grudnia 2015 roku przeanalizowano i poddano ocenie 77 RCS (6603 uczestników badań). Siedem badań (9%) spełniało kryteria niskiego prawdopodobieństwa popełnienia błędu w ocenie, w trzydziestu czterech (44%) poziom ten był niemożliwy do określenia, natomiast w trzydziestu sześciu publikacjach (47%) ryzyko błędu wnioskowania było wysokie. Z tych statystyk wynika, jak trudna jest rzetelna ocena jakości badań naukowo-klinicznych, które zostały przecież poddane recenzji i opublikowane w wysoko cenionych czasopismach medycznych.

Najważniejszą i zdecydowanie najbardziej przekonującą pracą było porównanie terapii chorego na AZS z lub bez dodatku emolientu (*mean difference* -2.42, 95% *confidence interval* (CI) -4.55 to -0.28), mimo tego że nie został osiągnięty pułap minimalnej istotności różnicy wynoszący 7-8. W badaniu tym zaobserwowano:

- redukcję ryzyka zaostrzeń stanu zapalnego,
- ograniczenie konieczności wdrożenia miejscowej terapii glikokortykosteroidowej,
- większą skuteczność preparatów zawierających w swoim składzie moczownik, glicerol oraz kwas lukrecjowy w porównaniu z placebo oraz innymi emolientami (w opinii zarówno pacjentów, jak i lekarzy),
- dodanie w kompleksowej terapii emolientu zwiększało siłę działania przeciwzapalnego leczenia stosowanego u badanych.

Poza rozpoznaniem i stanem klinicznym niezwykle istotnym elementem warunkującym dobór emolientu dla skóry pacjenta jest wiek. Pozwolę sobie przypomnieć klasyfikację wiekową okresu dziecięcego, gdyż wiele dermatoz, a zwłaszcza AZS, dotyczy zwłaszcza okresu dziecięcego^[3].

- noworodek (*newborn* (NB) lub *neonate*): od urodzenia do 28 dnia życia;

- niemowlę (*infant*): odnosi się do okresu od 1 do 12 miesięcy życia;
- dziecko (*child*) : od 12 miesiąca życia do 12 lat;
- nastolatek (*adolescent*): od 12 do 18 roku życia;
- dorosły (*adult*): od 18 do 65 lat.

Wracając do miejsca emolientów w praktyce klinicznej dermatologa i problemu niezwykle trudnego leczenia AZS, niedawno stwierdzono, iż wczesne zastosowanie emolientów u noworodka urodzonego w rodzinie obciążonej atopią, w bardzo sposób istotny może zredukować rozwój klinicznych objawów AZS^[4,5]. Jest to wręcz przełomowe odkrycie, gdyż ograniczenie ryzyka do 50% poprzez zastosowanie odpowiedniej terapii emolientowej tuż po urodzeniu dziecka, to procedura relatywnie prosta, tania, bezpieczna i w pełni uzasadniona. Oczywiście istnieje ryzyko rozwoju uczulenia na któryś ze składników zastosowanego emolientu, ale jest to tylko wskazanie do zmiany emolientu na inny, o odmiennym składzie, i nie powinno stanowić większego problemu klinicznego. Jesteśmy przecież w pełni świadomi, że skóra atopowa ma szczególne predyspozycje do rozwoju uczulenia kontaktowego, a zatem wspomniana sytuacja to świadome podjęcie pewnego ryzyka (którego jeszcze nie stwierdzono i nie opublikowano), natomiast którego, z teoretycznego punktu widzenia, możemy się spodziewać.

Suchość skóry jest jednym z podstawowych elementów charakterystycznych dla AZS. Dysponujemy obecnie szerokim panelem dobrze udokumentowanych danych opartych na wynikach badań prowadzonych na organizmach mysich i ludzkich, które wykazują, że genetycznie uwarunkowany defekt bariery naskórkowej u chorych na AZS umożliwia łatwiejszą penetrację alergenów przez naskórek pacjenta, co z kolei zwiększa ryzyko rozmaitych reakcji podraż-

nienia, rozwoju reakcji zapalnych oraz uczulenia na alergeny zewnątrzpoходne. Najwięcej informacji w tym zakresie dotyczy defektu w odniesieniu do filagryny, warunkującego „nieszczelność” bariery i nieprawidłowości w tworzeniu naturalnego czynnika nawilżającego skórę (NMF: *Natural Moisturising Factor*)^[6]. Poza tym niedobór lipidów w przestrzeniach międzykomórkowych oraz ich nieprawidłowy skład (zawartość poszczególnych składników lipidowych: cholesterol, kwasy tłuszczowe, ceramidy) nasila przez naskórkową utratę wody, co prowadzi do powstawania mikro-ubytków w zakresie ciągłości bariery naskórkowej. Zaburzenia w zakresie bariery naskórkowej prowadzą do rozwoju stanu zapalnego skóry i ważnym elementem, o którym należy wspomnieć, jest też nieprawidłowy stosunek pomiędzy naskórkowymi proteazami oraz ich inhibitorami (można to określić jako „krok pośredni” w procesie stałego postępu w defekcie bariery naskórkowej w AZS)^[7].

Z klinicznego punktu widzenia aplikacja emolientu na zmienioną zapalnie skórę pacjenta bywa źle tolerowana. Dlatego, aby zapobiegać podrażnieniu skóry, zazwyczaj zaleca się włączenie leczenia przeciwzapalnego i emolientu. Można zatem twierdzić, że emolienty stanowią podstawę do jakichkolwiek działań terapeutycznych. Uzyskanie prawidłowego nawilżenia skóry wymaga zazwyczaj dwukrotnej aplikacji preparatu emolientowego zawierającego podłoże hydrofiliowe np. 5% mocznik^[8].

W zależności od początkowej kondycji skóry, jej poprawę można również uzyskać przy zastosowaniu podłoża lipofilnego. Rekomendowane są także preparaty barierowe, oliwki do kąpieli, żele do stosowania pod prysznicem, emulsje i roztwory micelarne poprawiające strukturę bariery naskórkowej.

Niestety koszty emolientów o dobrej charakterystyce medycznej są relatywnie

wysokie, co oczywiście jest czynnikiem ograniczającym ich szerokie stosowanie wśród pacjentów (wyjątkiem są przykładowo Finlandia i Szwajcaria, w przypadku których terapia emolientowa jest całkowicie refundowana). Dodatkowo, aby uzyskać oczekiwany efekt, należy stosować wystarczającą ilość preparatu (do 100 g na tydzień w przypadku małych dzieci, natomiast nawet do 500 g w przypadku osób dorosłych).

Stosowanie „zwykłych” preparatów olejowych w zamian za emolienty np. olejku kokosowego jest niewskazane, gdyż powoduje wysychanie skóry.

W aplikowaniu emolientu można posłużyć się znaną od wielu już lat metodą/zasadą „opuszki palca” (stosowanej w terapii miejscowej glikokortykosteroidami)^[9].

Składniki emolientów, które mogą powodować działania niepożądane:

- mocznik: może działać drażniaco i wpływać na funkcje nerek, dlatego preparaty zawierające mocznik nie są wskazane w grupie chorych z niewydolnością nerek. Należy również wybierać odpowiednie, bezpieczne stężenia mocznika w zalecanych emolientach, zwłaszcza w przypadku dzieci^[10],
- glikol propylenowy: może powodować podrażnienia u dzieci poniżej 2 r.ż. i nie powinien być stosowany u małych dzieci z powodu możliwego działania toksycznego^[10],
- białka alergiczne, takie jak alergeny orzeszków ziemnych^[11] lub kolodionowych form owsa^[12], gdyż mogą zwiększać ryzyko rozwoju uczulenia. Jedynie emolienty pozbawione alergenów białkowych i haptenu znanych jako przyczyny alergii kontaktowej (np. lanolina, metylizotiazolina) powinny być zalecane w terapii u dzieci, szczególnie w okresie do 2 r.ż.,
- tanina lub ichtamol (sulfonian bituminy) mogą być zalecane jako dodatek do leczenia podstawowego, zwłaszcza

w przypadku łagodnego przebiegu choroby lub gdy miejscowe glikokortykosteroidy nie mogą być stosowane (np. kortykofobia)^[13]. Stosowanie jedynie emolientów, bez leków przeciwzapalnych (w przypadku stanu zapalnego skóry), może w istotny sposób zwiększać ryzyko rozwoju infekcji bakteryjnych lub wirusowych u chorych na AZS, których predyspozycja do tego typu zakażeń jest doskonale znana^[14].

Emolienty „plus”

Na przestrzeni ostatnich lat na rynku się wiele nowoczesnych emolientów, zawierających w swoim składzie aktywne składniki, które nie spełniają definicji i w sumie nie wymagają spełnienia definicji oraz licencji koniecznej w przypadku leków miejscowych. Produkty tego typu zawierają przykładowo saponiny, flawonoidy i ryboflawiny pochodzące z ekstraktów bezbiałkowej frakcji owsa lub też lizaty bakteryjne uzyskane m.in. z *Aquaphilus dolomiae* lub *Vitreoscilla filiformis*^[15]. Wspomniane lizaty zarówno poprawiają stan kliniczny skóry atopowej, jak też wpływają na mikrobiom skóry pacjentów^[16,17]. Wiedza w zakresie mechanizmu działania tego typu emolientów oraz ich możliwości, jest coraz bogatsza^[18,19,20].

Dowody na skuteczność emolientów

Istnieje dobrze udokumentowana baza danych doświadczalnych świadcząca o poprawie bariery naskórkowej oraz ograniczeniu wrażliwości na czynniki drażniące w odniesieniu do suchej skóry u chorych na AZS^[21].

W przypadku łagodnego lub średnio nasilonego procesu chorobowego stosowanie emolientu jako jedyne postępowanie terapeutyczne może spowodować poprawę stanu klinicznego u chorych na AZS^[22].

Wczesne wprowadzenie terapii emolientowej u noworodków obciążonych genetycznie atopią może zredukować ryzyko rozwoju objawów AZS^[4,5].

W tym przypadku konieczne są dalsze badania na większej populacji noworodków oraz długoterminowe badania obserwacyjne (prospektywne).

Ograniczenie konieczności stosowania miejscowych preparatów glikokortykosteroidowych dzięki terapii emolientowej:

1. Badania krótko-terminowe (3-6 tygodni)

Opublikowano kilka badań w populacji pediatrycznej^[23,24] oraz jedno w populacji mieszanej (dzieci i dorośli)^[25], które udokumentowały działanie ograniczające konieczność stosowania miejscowych preparatów glikokortykosteroidowych u chorych na AZS, stosujących terapię emolientową.

2. Długoterminowa terapia podtrzymująca

Terapią podtrzymującą stabilnego stanu klinicznego chorego na AZS można kontrolować proces chorobowy w zróżnicowanych systemach terapeutycznych (np. po uzyskaniu remisji w efekcie miejscowego leczenia glikokortykosteroidami). Dotyczy to zarówno pacjentów dorosłych, jak i dzieci^[26,27].

Generalne zalecenia

- Emolienty powinny być zalecane pacjentom w odpowiednio dobranych ilościach, a ich stosowanie (częstotliwość aplikacji) uzależnione od stanu klinicznego pacjenta.
- Dla dorosłych pacjentów minimalna ilość to 250 g emolientu na tydzień.
- Bardzo istotne znaczenie ma rodzaj emolientu, który dobieramy w zależności od nasilenia procesu chorobowego i charakterystyki zmian skórnych.
- W okresie zimowym zaleca się stosowanie emolientów o większej zawartości lipidów.
- Właściwe stosowanie emolientów ogranicza konieczność aplikacji miejscowych pre-

paratów glikokortykosteroidowych zarówno w terapii krótko-, jak i długoterminowej.

- W niektórych sytuacjach klinicznych należy wybierać emolienty typu SOS (w postaci aerozolu), gdyż sączące zmiany zapalne skóry wymagają takiego właśnie podłoża.
- W niektórych przypadkach konieczne jest ograniczenie nasilenia stanu zapalnego skóry przed zastosowaniem emolientu. Należy zwrócić uwagę, że emolienty różnią się pomiędzy sobą i wskazane są do stosowania w ostrym, podostrym i łagodnym stanie zapalnym skóry, jak też w obrębie skóry pozornie zdrowej.
- W celu osiągnięcia wymaganego efektu poprawy stanu klinicznego chorych, stosowanie emolientów powinno być regularne.

Na koniec warto podkreślić, że emolienty są stosowane w bardzo wielu jednostkach chorobowych w dermatologii. Są to rozmaite dermatozy przebiegające z suchością i świądem skóry np. łuszczyca, dermatozy z kręgu zaburzeń rogowacenia, ale też pokrzywka, której charakterystyczną cechą jest nasilony świąd skóry. Odruch drapania spowodowany uczuciem świądu prowadzi do uszkodzenia ciągłości naskórka, co zwiększa ryzyko wystąpienia wszelkich nadkażeń bakteryjnych, wirusowych i grzybiczych. Ograniczając zatem świąd skóry i zmniejszając lub nawet eliminując odruch drapania w sytuacjach ostrego zapalenia skóry, lub w innych sytuacjach warunkujących nasilenie tego nadal nie do końca poznanego odruchu (nadwrażliwość centralna i obwodowa), jesteśmy w stanie zmniejszyć ryzyko rozwoju wspomnianych nadkażeń. Nadkażenia powodują nie tylko problemy związane ze wzmożoną ekspozycją na patogen, ale także nasilają świąd skóry, zamykając w ten sposób „zakłęte koło” pomiędzy stanem zapalnym skóry i stanem zapalnym w przebiegu rozmaitych dermatoz. Cel ograniczenia świądu skóry jest oczywiście trudny do osiągnięcia,

ale niektóre emolienty w połączeniu z leczeniem miejscowym są w stanie pomóc w terapii, oczywiście pod warunkiem prawidłowego doboru emolientu.

Zmieniło się aktualne spojrzenie na terapię emolientową, a lista dermatoz, w przypadku których należy rozważyć ich zastosowanie, stale się wydłuża. Aby udokumentować założenia stosowania terapii emolientowej w innych niż klasyczne wskazania kliniczne, konieczne są dobrze zaplanowane badania.

Piśmiennictwo:

1. Szczapa J., Borszewska-Kornacka M., Czarencka-Operacz M. i wsp. Stanowisko grupy ekspertów dotyczące pielęgnacji skóry u noworodka i małego dziecka. *Postępy Dermatol.* 2 (18) 2012: 70-76.
2. *Br J Dermatol.* 2017 Nov;177(5):1256-1271. doi: 10.1111/bjd.15602. Epub 2017 Oct.
3. Juliana Dumet Fernandes 1 Maria Cecilia Rivitti Machado 2 Zilda Najjar Prado de Oliveira 3 Children and newborn skin care and prevention . *An Bras Dermatol.* 2011;86(1):102-10.
4. Simpson EL, Chalmers JR, Hanifin JM, Thomas KS, Cork MJ, McLean WH, et al. Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention. *The Journal of allergy and clinical immunology.* 2014;134(4):818-23. Epub 2014/10/06.
5. Horimukai K, Morita K, Narita M, Kondo M, Kitazawa H, Nozaki M, et al. Application of moisturizer to neonates prevents development of atopic dermatitis. *The Journal of allergy and clinical immunology.* 2014;134(4):824-30 e6. Epub 2014/10/06.
6. Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Zhao Y, Liao H, Lee SP, et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet.* 2006;38(4):441-6.
7. Briot A, Deraison C, Lacroix M, Bonnart C, Robin A, Besson C, et al. Kallikrein 5 induces atopic dermatitis-like lesions through PAR2-mediated thymic stromal lymphopoietin expression in Netherton syndrome. *J Exp Med.* 2009;206(5):1135-47.
8. Wollenberg A, Schnopp C. Evolution of conventional therapy in atopic dermatitis. *Immunology and allergy clinics of North America.* 2010;30(3):351-68. Epub 2010/07/31.

9. Wollenberg A, Schnopp C. Evolution of conventional therapy in atopic dermatitis. *Immunology and allergy clinics of North America*. 2010;30(3):351-68. Epub 2010/07/31.
10. Wollenberg A, Oranje A, Deleuran M, Simon D, Szalai Z, Kunz B, et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2016;30(5):729-47. Epub 2016/03/24.
11. Lack G, Fox D, Northstone K, Golding J, Avon Longitudinal Study of P, Children Study T. Factors associated with the development of peanut allergy in childhood. *The New England journal of medicine*. 2003;348(11):977-85.
12. Boussault P, Léauté-Labreze C, Saubusse E, Maurice-Tison S, Perromat M, Roul S, et al. Oat sensitization in children with atopic dermatitis: prevalence, risks and associated factors. *Allergy*. 2007;62:1251-6.
13. Boyd AS. Ichthammol revisited. *International journal of dermatology*. 2010;49(7):757-60. Epub 2010/07/14.
14. Wollenberg A, Wetzel S, Burgdorf WH, Haas J. Viral infections in atopic dermatitis: pathogenic aspects and clinical management. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2003;112(4):667-74. Epub 2003/10/18.
15. Mandeau A, Aries MF, Boe JF, Brenk M, Crebassa-Trigueros V, Vaissiere C, et al. Rhealba(R) oat plantlet extract: evidence of protein-free content and assessment of regulatory activity on immune inflammatory mediators. *Planta medica*. 2011;77(9):900-6. Epub 2011/01/18.
16. Gueniche A, Knaudt B, Schuck E, Volz T, Bastien P, Martin R, et al. Effects of nonpathogenic gram-negative bacterium *Vitreoscilla filiformis* lysate on atopic dermatitis: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Br J Dermatol*. 2008 159:1357-63.
17. Bianchi P, Theunis J, Casas C, Villeneuve C, Patrizi A, Phulpin C, et al. Effects of a New Emollient-Based Treatment on Skin Microflora Balance and Barrier Function in Children with Mild Atopic Dermatitis. *Pediatric dermatology*. 2016;33(2):165-71. Epub 2016/03/24.
18. Aries MF, Hernandez-Pigeon H, Vaissiere C, Delga H, Caruana A, Leveque M, et al. Anti-inflammatory and immunomodulatory effects of *Aquaphilus dolomiae* extract on in vitro models. *Clinical, cosmetic and investigational dermatology*. 2016;9:421-34. Epub 2016/11/24.
19. Mahe YF, Perez MJ, Tacheau C, Fanchon C, Martin R, Rousset F, et al. A new *Vitreoscilla filiformis* extract grown on spa water-enriched medium activates endogenous cutaneous antioxidant and antimicrobial defenses through a potential Toll-like receptor 2/protein kinase C, zeta transduction pathway. *Clinical, cosmetic and investigational dermatology*. 2013;6:191-6. Epub 2013/09/17.
20. Fostini AC, Georgescu V, Decoster CJ, Girolomoni G. A cream based on *Aquaphilus dolomiae* extracts alleviates non-histaminergic pruritus in humans. *European journal of dermatology : EJD*. 2017;27(3):317-8. Epub 2017/04/18. A cream based on *Aquaphilus dolomiae* extracts alleviates non-histaminergic pruritus in humans.
21. Boralevi F, Saint Aroman M, Delarue A, Raudsepp H, Kaszuba A, Bylaite M, et al. Long-term emollient therapy improves xerosis in children with atopic dermatitis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2014;28(11):1456-62. Epub 2013/11/26.
22. Angelova-Fischer I, Neufang G, Jung K, Fischer TW, Zillikens D. A randomized, investigator-blinded efficacy assessment study of stand-alone emollient use in mild to moderately severe atopic dermatitis flares. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2014;28 Suppl 3:9-15. Epub 2014/04/08.
23. Grimalt R, Mengeaud V, Cambazard F, Study Investigators G. The steroid-sparing effect of an emollient therapy in infants with atopic dermatitis: a randomized controlled study. *Dermatology*. 2007;214(1):61-7.
24. Szczepanowska J, Reich A, Szepietowski JC. Emollients improve treatment results with topical corticosteroids in childhood atopic dermatitis: a randomized comparative study. *Pediatric Allergy Immunol*. 2008;19(7):614-8.
25. Eberlein B, Eicke C, Reinhardt HW, Ring J. Adjuvant treatment of atopic eczema: assessment of an emollient containing N-palmitoylethanolamine (ATOPA study). *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2008;22(1):73-82.
26. Akerström U, Reitamo S, Langeland T, Berg M, Rustad L, Korhonen L, et al. Comparison of Moisturizing Creams for the Prevention of Atopic Dermatitis Relapse: A Randomized Double-blind Controlled Multicentre Clinical Trial. *Acta dermato-venereologica*. 2015;95(5):587-92.
27. Mengeaud V, Phulpin C, Bacquey A, Boralevi F, Schmitt AM, Taieb A. An innovative oat-based sterile emollient cream in the maintenance therapy of childhood atopic dermatitis. *Pediatric dermatology*. 2015;32(2):208-15. Epub 2014/12/23.



dr n. med. Zbigniew Swacha

lek. Aldona Maciąg

płk. dr hab. n. med. Witold Owczarek prof. WIM

Klinika Dermatologiczna WIM, CSK MON w Warszawie

Kierownik Kliniki: płk. dr hab. n. med. Witold Owczarek prof. WIM

Terapia fotodynamiczna w świetle dostępnej wiedzy i rekomendacji, jako jedna z metod w leczeniu rogowacenia słonecznego

Pierwsze próby zastosowania terapii fotodynamicznej (PDT – ang. *photodynamic therapy*) jako połączenia substancji fotouczulających oraz stymulujących ich aktywność źródeł światła, miały miejsce prawie 120 lat temu. Przez kolejne dekady następował postęp w tej dziedzinie. PDT zaczęła być stosowana w leczeniu chorób dermatologicznych i nie-dermatologicznych, zarówno o charakterze nowotworowym, jak i innych.

Jako fotouczulacze w PDT wykorzystywane są związki hydrofobowe, hydrofilowe i amfifilowe. Duże znaczenie miało wprowadzenie do terapii na początku lat 90-tych XX wieku kwasu 5-aminolewulinowego (5-ALA), który posiada właściwości wysoce selektywnej penetracji do tkanek zmienionych chorobowo. Pobudzane odpowiednią długością fali świetlnej fotouczulacze prowadzą

do reakcji fototoksycznej o różnych mechanizmach, w wyniku której dochodzi do destrukcji patologicznie zmienionych komórek. Aktualnie w leczeniu rogowacenia słonecznego (AK – ang. *actinic keratosis*) można wybierać pomiędzy różnymi dostępnymi metodami; PDT jest jedną z nich. Terapia AK opiera się na dwóch strategiach. Pierwsza polega na podejściu punktowym, kiedy

podjęmowane jest leczenie wybranych, pojedynczych chorobowo zmienionych ognisk. Stosując drugą strategię leczy się tzw. obszar zagrożenia nowotworowego (OZN – ang. *field cancerogenesis*). PDT z wykorzystaniem 5-ALA ocenia się jako wysoce skuteczną i względnie wygodną metodę terapii, która dodatkowo oferuje dobre efekty estetyczne.

Początki zastosowania PDT sięgają pierwszej dekady XX w. W roku 1900, Raba student medycyny pracujący w laboratorium Tappainera w Niemczech jako pierwszy podjął próby wykorzystania tej metody w terapii zmian skórnych. Trzy lata później dwaj uczeni, von Tappainer i Jasionek, podjęli w Monachium pierwsze próby leczenia nowotworów skóry. Pokrywali je różnymi światłoczułymi barwnikami, a następnie eksponowali pacjentów na światło dzienne lub sztuczne. Dzięki takiemu postępowaniu uzyskali względnie dobre efekty terapeutyczne w postaci regresji nowotworu^[1]. Von Tappainer używał przy tym 5% barwnika eozynowego, który miał właściwość ulegania fotosensybilizacji pod wpływem światła słonecznego lub po naświetleniu lampami^[2].

Niemal 60 lat później w Klinice Mayo, Lipson i wsp. zastosowali pochodne hematoporfiryn w celu identyfikacji guzów nowotworowych. Następnie w roku 1978, Dougherty wraz ze swoim zespołem zastosowali w sposób systemowy pochodne hematoporfiryn oraz odpowiednie źródła światła w celu leczenia nowotworów skóry i przerzutów. Ponad dwadzieścia lat później, w roku 1990 Kennedy opisał po raz pierwszy zastosowanie miejscowe kwasu 5-aminolewulinowego (5-ALA) w leczeniu nowotworów skóry. Od tego czasu ALA stanowi podstawowy fotouczulacz w terapii fotodynamicznej^[1].

W ostatnich latach na rynku pojawiły się różne preparaty z ALA, różniące się podłożem i stężeniem substancji czynnej (od 10% do 20%). Poza standardowym 5-ALA, w niektórych krajach dostępna jest także pochodna metylowa kwasu – 5-aminolewulinowego. Rok temu w Niemczech zarejestrowany został nowy preparat w formie gotowych do zastosowania plastrów okluzyjnych, zawierających standaryzowaną dawkę substancji wynoszącą 8 mg.

Fotouczulacze: mechanizm działania i podział

Fotouczulacze są substancjami, których struktura chemiczna opiera się w zdecydowanej większości o porfiry. Najczęściej stosowane są dwie drogi podania fotouczulaczy. Pierwsza polegająca na aplikacji preparatu bezpośrednio na skórę a druga to aplikacja dożylna. W dermatologii fotosensybilizatory są stosowane miejscowo, na skórę. Najczęściej wykorzystywaną substancją jest kwas-5-aminolewulinowy (5-ALA). Charakteryzuje się on przenikaniem przez warstwę rogową naskórka. Wpływa na zmienione chorobowo komórki, które w sposób enzymatyczny przekształcają 5-ALA w protoporfirynę IX. Ta ostatnia jest substancją światłoczułą i ulega wewnątrzkomórkowej resorpcji. Kolejnym etapem jest zastosowanie źródła światła emitującego promieniowanie w zakresie odpowiadającym spektrum absorpcji substancji czynnej. Zmienione chorobowo komórki w wyniku wzmożonej aktywności wybierają pochlaniając substancję światłoczułą. Pobudzona energetycznie protoporfiryna przekazuje swój ładunek energetyczny cząsteczkom tlenu. W wyniku tego procesu

tworzy się tlen singletowy. Związek ten jest wysoce reaktywny i może wchodzić w interakcję z sąsiadującymi cząsteczkami takimi jak: lipidy błon komórkowych lub reszty aminokwasów, prowadząc do destrukcji komórek zmienionych patologicznie^[1].

Fotouczulacze można klasyfikować według kilku kryteriów^[5]. Jednym z najczęściej stosowanych podziałów jest lipofilowość. Biorąc pod uwagę to kryterium, fotouczulacze można podzielić na hydrofobowe i hydrofilowe. Inne kryterium klasyfikacji fotouczulaczy bierze pod uwagę ich ładunek. W tym wypadku fotouczulacze dzielimy na:

- kationowe – tworzące w wodzie jony dodatnie,
- anionowe – w roztworze wodnym będące jonami ujemnymi.

Istnieje jeszcze trzecia grupa fotouczulaczy, związki amfifilowe, które charakteryzują się tym, że zbudowane są zarówno ze struktur hydrofilowych, jak i hydrofobowych^[6].

Uważa się, że fotouczulacze amfifilowe mają największe znaczenie w praktyce klinicznej z powodu ich powinowactwa zarówno z lipidowymi, jak i hydrofilowymi częściami komórki^[7].

W działaniu destrukcyjnym PDT na komórki nowotworowe, wykorzystuje się różne mechanizmy. Substancje fotouczulające o cechach lipofilowych, uszkodzają błony komórkowe. Fotouczulacze hydrofilowe ulegają absorpcji śródkomórkowej, powodując destrukcję komórek od wewnątrz. Oba te mechanizmy prowadzą do tzw. pierwotnych uszkodzeń komórek zmienionych chorobowo. Oddziaływanie wtórne polega natomiast na wywołaniu zmian w komórkach śródbłonna naczyń doprowadzających krew do guza nowotworowego, w wyniku czego tworzą się zakrzepy zamykające dopływ krwi

do zmienionych nowotworowo obszarów. Następstwem pierwotnych i wtórnych efektów reakcji fototoksycznej jest degradacja komórek zmienionych patologicznie^[1].

5-ALA jego rola i zakres zastosowań w PDT

Wykazano, że 5-ALA, będący prekursorem w szlaku biosyntezy hemu, powoduje zwiększoną syntezę i gromadzenie porfiryn (szczególnie protoporfiryny IX) w komórkach normalnych (nie zmienionych chorobowo) natomiast wybiórczo gromadzi się w komórkach nowotworowych. W konsekwencji po zadziałaniu światła o odpowiednich parametrach zapoczątkowana zostaje reakcja fotosensybilizacji^[12-14].

Standardowo 5-ALA stosuje się w leczeniu: rógowacenia słonecznego, powierzchniowych raków podstawnkomórkowych i kolczystokomórkowych oraz choroby Bowena. Ponadto istnieją doniesienia o skuteczności terapii fotodynamicznej w leczeniu chłoniaków T-komórkowych, liszaja płaskiego, bielactwa, brodawek wirusowych, choroby Dariera, trądziku pospolitego, leukoplakii, łuszczycy, twardziny ograniczonej, a nawet łysienia plackowatego czy hirsutyizmu^[3].

5-ALA może być również z powodzeniem stosowany w diagnostyce nowotworów skóry, pęcherza moczowego, przewodu pokarmowego i płuc^[15].

Chociaż głównym nurtem badań nad zastosowaniem 5-ALA w PDT jest leczenie nowotworów, okazuje się, że może być on również pomyślnie stosowany w leczeniu nieonkologicznym. Przewiduje się, że niedługo terapia fotodynamiczna ma szansę na zastosowanie w leczeniu niektórych chorób naczyń krwionośnych, schorzeń oczu jak również innych chorób niebędących nowotworami^[7].

Do tej pory w Polsce leczenie metodą fotodynamiczną nie było zbyt szeroko rozpowszechnione z powodu utrudnionego dostępu do 5-ALA (brak gotowych preparatów na rynku). Sytuacja ta może jednak ulec zmianie, gdyż planowane jest wprowadzenie na rynek gotowego preparatu zawierającego w swoim składzie 5-ALA, który zgodnie z CHPL będzie mógł być stosowany w leczeniu AK.

W roku 2014 grupa ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego opublikowała zalecenia dotyczące postępowania w leczeniu AK. Jedną z rekomendowanych metod jest terapia fotodynamiczna^[4].

AK: patogeneza i rekomendowane metody leczenia

Ze względu na starzenie się społeczeństwa, AK jest ważnym problemem klinicznym. Można zaobserwować wzrost świadomości na temat nowotworów skóry i na temat możliwości zminimalizowania ryzyka ich wystąpienia (stosowanie fotoprotekcji). To ostatnie jest szczególnie istotne – promieniowanie ultrafioletowe odgrywa dużą rolę w etiopatogenezie rógowacenia słonecznego.

Promieniowanie bezpośrednio szkodzi/przerywa łańcuchy DNA, wywołując mutacje w genie p53, który odpowiada za apoptozę uszkodzonych komórek i działanie immunosupresyjne^[16].

Przy omawianiu pojęcia AK eksperci z Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego zwracają szczególną uwagę na grupę pacjentów z podwyższonym ryzykiem wystąpienia raka skóry oraz na obszary zagrożenia nowotworowego (OZN). Obszary skóry z cechami przewlekłego fotouszkodzenia mogą stanowić początek zmian nowotworowych^[4]. Polskie Towarzystwo Dermatologiczne podkreśla, że pacjenci, u których rozpoznano rógowacenie słoneczne, są zagrożeni wystąpieniem zarówno raka kolczystokomórkowego, do którego rozwoju prowadzić może brak skutecznego leczenia AK, jak i raka podstawnokomórkowego i czerniaka (z uwagi na wysoką dawkę kumulacyjną promieniowania UV). Terapia OZN wydaje się być szczególnie istotna, gdyż obejmuje leczeniem zarówno zmiany widoczne i wyczuwalne, jak i fragmenty skóry makroskopowo niezmienione, które potencjalnie mogą stać się ogniskami chorobowymi.

Tab. 1. Porównanie skuteczności poszczególnych metod leczenia AK^[4].

Metoda	Czas leczenia	Skuteczność	Uwagi
1. Krioterpia	Zależnie od sytuacji	65-75%	AK niskiego ryzyka
2. Lasery ablacyjne	Zależnie od sytuacji	Bd**	AK niskiego ryzyka
3. Łyżeczowanie i ECG	Zależnie od sytuacji	Bd	AK niskiego ryzyka
4. Terapia fotodynamiczna	1-2 zabiegi	75-92%	OZN*
5. Peelingi i dermabrazja	Zależnie od sytuacji	Bd	OZN
6. 5-FU	2 x dz. przez 6 tyg.	60-70%	OZN
7. Imikwimod	2-3 x tyg. przez 16 tyg.	45-84%	OZN
8. Mebutynian ingenolu	3 lub 2 dni	50-80%	OZN
9. Diklofenac	2 x dz. przez 90 dni	70%	OZN
10. Tretynoina	Tygodnie	35-55%	OZN
11. Resikwimod	3 x tyg. przez 4 tyg.	Bd	OZN

*Obszar zagrożenia nowotworowego

**Brak danych

mi. Dostępne metody terapii AK można podzielić na metody leczenia pojedynczych ognisk chorobowych i metody leczenia OZN. Z pierwszej grupy najczęściej wybierana jest krioterapia, której zaletami są niski koszt i prosta technika zastosowania, a najczęściej spotykanymi działaniami niepożądanymi są dolegliwości bólowe odczuwane w trakcie i po zabiegu. W krioterapii występuje także ryzyko wystąpienia zaburzeń pigmentacji skóry. Inne metody leczenia pojedynczych ognisk choroby (elektrokoagulacja, laseroterapia, łyżeczkowanie) są rzadziej stosowane ze względu na wyższy koszt terapii i konieczność zastosowania znieczulenia miejscowego. Wśród metod zalecanych w leczeniu OZN eksperci wymieniają: leki o miejscowym działaniu immunomodulującym, 5-fluorouracyl, terapię fotodynamiczną, mebutynian ingenolu, peelingi chemiczne i retinoidy (tretynoinę)^[4]. Efektywność poszczególnych metod jest przedstawiona w tabeli 1. W leczeniu metodą fotodynamiczną duże znaczenie ma już sam proces aplikacji substancji fotouczulającej. Pokrywany jest nią nie tylko obszar ognisk chorobowych, ale także margines skóry otaczającej ognisko o szerokości ok. 5 mm. Dzięki temu sposobowi aplikacji leczeniu poddawane są także pozornie niezmiennione obszary skóry, które stanowią potencjalne ryzyko rozwoju nowotworu. W europejskich wytycznych z 2013 r. rekomendowane jest stosowanie terapii fotodynamicznej szczególnie w przypadkach mnogich i rozlanych ognisk rogowacenia słonecznego, jak również ognisk zlokalizowanych w trudno gojących się miejscach oraz leczenia w przypadku niepowodzeń terapeutycznych innych metod (poziom rekomendacji IA)^[17]. PDT jest także zalecane w terapii OZN (poziom rekomendacji IB). Autorzy wytycznych podkreślają jej rolę

w pierwotnej i wtórnej prewencji nieczerniakowych nowotworów skóry m.in. poprzez hamowanie ekspresji białka p53 w wyniku reakcji fotochemicznych zachodzących w trakcie terapii fotodynamicznej^[18]. Najwyższą skuteczność, potwierdzoną licznymi badaniami, ma terapia fotodynamiczna – 75-92% po wykonaniu 1-2 zabiegów^[4].

Z punktu widzenia pacjenta PDT oprócz wysokiej skuteczności, ma także inne atuty. Zaletą tej formy terapii są doskonałe efekty kosmetyczne, lepsze niż w przypadku krioterapii^[19]. Terapia fotodynamiczna może być stosowana u pacjentów w podeszłym wieku z licznymi obciążeniami, a także u osób, które mogą nie stosować się do zaleceń, szczególnie w terapii preparatami miejscowymi. Warto zwrócić uwagę, że zazwyczaj czas leczenia PDT jest krótki – jedna sesja naświetlania może trwać od kilku do kilkunastu minut. Działaniami niepożądanymi terapii fotodynamicznej jest ból odczuwany w czasie trwania zabiegu, który zazwyczaj ustępuje w ciągu kilku godzin po naświetlaniu.

Biorąc pod uwagę średni wiek pacjentów o największej prevalencji AK, problemem w terapii PDT może być stosowanie leków fotouczulających, głównie diuretyków oraz niesteroidowych leków przeciwzapalnych^[18,19]. Uwzględnienie OZN w leczeniu rogowacenia słonecznego obliuguje do zastanowienia się nad skutecznością poszczególnych metod terapeutycznych. Zróżnicowanie dostępnych terapii pozwala lekarzowi na dostosowanie leczenia do indywidualnych potrzeb pacjenta, a także umożliwia łączenie metod w celu zwiększenia efektów leczenia^[4,16].

Problem rogowacenia słonecznego może dotyczyć nawet ok. 50% populacji świata. Prawdopodobieństwo przejścia AK w raka kolczystokomórkowego skóry (SCC - *squamous cell carcinoma*) wynosi ok. 10%

w ciągu 10 lat. Ryzyko wystąpienia transformacji AK w SCC u pacjentów po przeszczepach jest nawet 250 razy wyższe^[20]. W Europie zmiany typu AK powstają u 25% osób powyżej 40 r.ż. oraz u 10% osób powyżej 20 r.ż.^[21]. Niektóre źródła podają, że występowanie AK w populacji >70 r.ż. wynosi 100%^[20]. W Polsce wg NFZ liczebność populacji pacjentów z rozpoznaniem L57.0 w roku 2016 wyniosła 13 746 osób^[22].

Piśmiennictwo:

- Burgdorf W.H.C, Plewig G, Wolff H.H, Landthaler M. Braun-Falco Dermatologia. III. 112; 1635-1637. Wydawnictwo Czelej. Wydanie II polskie. Lublin 2011.
- Krajewska E, Bryszewska M. Terapia fotodynamiczna. Acta Universitatis Lodzensis. Folia Biochemica et Biophysica 14,1999. 199-2011.
- Kawczyk-Krupka A, Ledwon A, Karpe J, Simon-Sieron M, Sieron A. Terapia fotodynamiczna (PDT) w chorobach skóry – co nowego?. J Ecol Health, vol.15, nr 1, styczeń-luty 2011. 28-34.
- Włodarkiewicz A, Narbutt J, Adamski Z, Chodorowska G, Kaszuba A, Reich A, Szepietowski J. Rogowacenie słoneczne – aktualny stan wiedzy. Stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Przegl Dermatol 2014, 101, 156–167.
- Ericson M.B, Grapengiesser S, Wenberg A.M, Larko O, Moan J, Rosen A. A spectroscopic study of the photobleaching of the protoporphyrin IX in solution. Lasers Med. Sci. 2003; (18)1, 56-62.
- Tudaj A, Podbielska H, Zychowicz J, Stręk W, Świątło leczy – wprowadzenie do terapii i diagnostyki fotodynamicznej. Diagnostyka i terapia fotodynamiczna. Wydawnictwo medyczne Urban&Partner. Wrocław 2004; 1-32.
- Rojkiewicz M, Koziak W, Czapka M, Jarzembek K, Zięba G, Kuś P, Kozik V. Fotodynamiczna terapia nowotworów. Problemy Ekologii, vol. 14, nr 4, lipiec-sierpień 2010.
- Graczyk A (1999) Photodynamic diagnosis and treatment of cancer, Bellona, Warszawa, ch.1-2, pp. 21-159 (in Polish).
- Nowak-Stępniewska A, Pergoń P, Padzik-Graczyk A. Metoda fotodynamiczna diagnostyki i leczenia nowotworów — mechanizmy i zastosowania. Postępy Biochemii 59 (1) 2013.
- Sibata CH, Colussi VC, Oleinick NL, Kinsells TJ (2001) Photodynamic therapy in oncology. Expert Opin Pharmacother 2: 917-92762 www.postepybiochemii.pl
- Agostinis P, Berg K, Cengel KA, Foster TH, Girotti AW, Gollnick SO, Hahn SM, Hamblin MR, Juziene A, Kessel D, Korbek M, Moan J, Mroz P, Nowis D, Piette J, Wilson B, Golab J (2011) Photodynamic Therapy of Cancer: an update. Cancer J Clin 61: 250-281.
- Dietel W. Bolsen K., Dickson E. Fritsch C. Pottier R., Wendenburg R. (1996), J. Photochem. Photobiol. B: Biol., 33, 225-231.
- Sroka R. Beyer W. Grossner L., Sassy T. Stocker S., Baumgartner R. (1996), J. Photochem. Photobiol. B: Biol., 34, 13-19.
- Peng Q. Nesland J. M. Moan J. Evens J. F. Kongshaug M. Rimington C. (1990), Int. J. Cancer, 45, 972-979.
- Kriegsmair M. Baumgartner R. Kneuechel R. Stepp H. Hofstadter F. Hofstetter A. (1996), J. Urol., 155, 105-110.
- Placek W, Markiewicz A, Zając N, Bzdawski M. Rogowacenie słoneczne – definicja, etiopatogeneza i możliwości terapeutyczne. Przegl Dermatol 2013, 100, 171–177.
- Morton CA, Szeimies RM, Sidoroff A, Braathen LR. European guidelines for topical photodynamic therapy part 1: treatment delivery and current indications - actinic keratoses, Bowen's disease, basal cell carcinoma. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2013 May;27(5):536-44.
- Morton CA, Szeimies RM, Sidoroff A, Braathen LR. European guidelines for topical photodynamic therapy part 2: emerging indications--field cancerization, photorejuvenation and inflammatory/infective dermatoses. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2013 Jun;27(6):672-9.
- Morton C, Campbell S, Gupta G, Keohane S, Lear J, Zaki I, Walton S, Kerrouche N, Thomas G, Soto P; AKtion Investigators. Intraindividual, right-left comparison of topical methyl aminolaevulinate photodynamic therapy and cryotherapy in subjects with actinic keratoses: a multicentre, randomized controlled study. Br J Dermatol. 2006 Nov;155(5):1029-36.
- Burgdorf W.H.C, Plewig G, Wolff H.H, Landthaler M. Braun-Falco Dermatologia. III. 96; 1381-1384. Wydawnictwo Czelej. Wydanie II polskie. Lublin 2011.
- Jabłońska S. Majewski S. Choroby skóry i choroby przenoszone drogą płciową. Wydawnictwo Lekarskie PZWL. 2010. 21; 386-390.
- Dane NFZ 2016. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wydział Oceny Technologii Medycznych. Solacutan. OT.4350. I.2017.



lek. Agnieszka Borysiewicz
dr n. med. Agnieszka Lidia Szymańska

A&A Medycyna Estetyczna i Kosmetologia
w Białymstoku

Zastosowanie platformy laserowej Duetto MT EVO – wybrane problemy kliniczne

W Klinice A&A Medycyna Estetyczna i Kosmetologia w Białymstoku wykorzystujemy platformę laserową Duetto MT EVO, która jest unikalnym połączeniem dwóch laserów – aleksandrytowego (emitującego falę o długości 755 nm) oraz neodymowo-yagowego (będącego źródłem fali o długości 1064 nm). Wymienione długości fali wykazują powinowactwo do naturalnych chromoforów: hemoglobiny zawartej w naczyniach krwionośnych, melaniny w mieszkach włosowych i przebarwieniach oraz wody znajdującej się w skórze. Urządzenie zostało wyprodukowane przez włoską firmę Quanta System.

Połączenie dwóch różnych długości fal lasera daje lekarzowi szeroki zakres możliwości ich stosowania w różnych konfiguracjach. Producent przewidział wykorzystanie każdego z laserów oddzielnie, jak też połączone emitowanie dwóch fal laserowych, zarówno w trybie symultanicznym, jak i sekwencyjnym. Zestawienie dwóch laserów w jednym urządzeniu pozwala na redukcję sumarycznej energii impulsów, co ma przełożenie na zdecydowane zmniejszenie inwazyjności i bolesności zabiegu, a także na zwiększenie bezpieczeństwa pacjentów oraz uzyskanie lepszych efektów pozabiegowych. Możliwość wyboru

długości fali lasera oraz właściwej sekwencji impulsów pozwala dostosować parametry zabiegu do rodzaju skóry pacjenta, uwzględniając także jej wrażliwość.

Kwalifikacja pacjenta do zabiegu

Wskazania do laseroterapii

- Likwidacja zmian naczyniowych (poszerzone naczynka na twarzy i nogach, rumień, naczyniaki);
- Usuwanie przebarwień (piegi, plamy starcze, wrodzone wykwity skórne typu

café au lait, przebarwienia postłoneczne, polekowe, pozapalne i pourazowe);

- Trwała redukcja owłosienia u pacjentów z fototypami skóry od I do VI według klasyfikacji Fitzpatrick'a;
- Fotoodmładzanie skóry;
- Leczenie grzybicy płytki paznokciowej;
- Leczenie zapalnych zmian trądzikowych^[1,2];
- Redukcja blizn atroficznych.

Przeciwwskazania do laseroterapii

- Bakteryjne, wirusowe i grzybicze infekcje skóry;
- Opryszczka w obszarze zabiegowym;
- Stany zapalne skóry;
- Choroby autoimmunologiczne;



Ryc. 1. Platforma laserowa Duetto MT EVO.

- Choroby nowotworowe;
- Padaczka – możliwość wystąpienia epizodu drgawkowego podczas zabiegu;
- Tatuaż w obszarze zabiegowym;
- Nadwrażliwość na światło (spowodowana przyjmowaniem substancji światłoczułych: retinoidy, niektóre antybiotyki, zioła itp.);
- Świeża opalenizna (zalecane przesunięcie zabiegu o 2-3 miesiące);
- Ciąża i karmienie piersią.

Wybrane problemy kliniczne

Zamykanie zmian naczyniowych

Metodą dedykowaną do zamykania rozszerzonych naczyń krwionośnych jest terapia laserem neodymowo-yagowym, którego światło o długości fali 1064 nm w sposób wybiórczy jest absorbowane przez hemoglobinę, docelowy chromofor w tym zabiegu. Przeprowadzone w ten sposób zabiegi naczyniowe są bezpieczne i skuteczne. Wiązka lasera Nd:YAG użyta w trybie standardowym (jako wiązka izolowana) zamyka zarówno drobne powierzchowne naczynka, jak i duże, głębiej położone^[3]. Dzięki głębokiej penetracji w naskórku i małemu powinowactwu do melaniny, fala ta selektywnie podgrzewa naczynie krwionośne, a jednocześnie stwarza małe ryzyko wystąpienia przebarwień.

Innowacyjnym rozwiązaniem proponowanym w platformie Duetto MT EVO jest tryb „Mixed Technology”. Polega on na sekwencyjnym lub symultanicznym użyciu dwóch długości fal – 755 nm i 1064 nm. Poszerza to znacząco możliwości zabiegów przeprowadzanych na naczyniach krwionośnych, zwiększając ich efektywność i bezpieczeństwo. Mechanizm działania lasera w tym trybie opiera się na generowanej przez falę lasera aleksandrytowego zamianie hemoglobiny w methemoglobinę. Methemoglobina trzy razy silniej absorbuje falę lasera neody-

mowo-yagowego niż hemoglobina. Dzięki temu możliwe jest zmniejszenie gęstości energii lasera Nd:YAG aż o 60% w przypadku zabiegów na twarzy i 40% w przypadku zabiegów na nogach^[4].

Z kolei chłodzenie skóry tuż przed emisją światła lasera pozwala ograniczyć ryzyko oparzeń i dyskomfort pacjenta^[5].

Redukcja przebarwień

Likwidacja przebarwień wykonywana jest za pomocą lasera aleksandrytowego, wykazującego wysokie powinowactwo do melaniny. Wiązka laserowa w sposób bezbolesny podgrzewa i degradowe ten barwnik, zaś jego usunięcie dokonuje się podczas naturalnego procesu regeneracji naskórka. Skutkiem zabiegu może być delikatne przemijające ściemnienie zmiany poddanej zabiegowi i rumień – objawy te ustępują w ciągu kilku dni. W przypadku usuwania zmian pigmentacyjnych bezwzględnym warunkiem jest pewność co do łagodnego charakteru przebarwień.

Epilacja

Duetto MT EVO doskonale sprawdza się jako laser skutecznie i trwale usuwający niechciane owłosienie na całym ciele. Emitowana wiązka laserowa dociera do głębokich warstw skóry, powodując uszkodzenie mieszków włosowych. Wyjątkowość tej platformy laserowej polega na możliwości epilacji we wszystkich fototypach skóry i niemal wszystkich kolorach włosów. Zasada działania lasera aleksandrytowego polega na selektywnej fototermolizie (uszkodzeniu termicznym) mieszków włosowych, co prowadzi do ich obumarcia. Światło 755 nm zostaje zaabsorbowane przez zawartą w mieszkach włosowych melaninę, a więc jego użycie jest wskazane dla pacjentów, którzy posiadają fototyp skóry niższy lub równy IV. Z kolei zastosowanie lasera neodymowo-yagowego o długości fali 1064

nm zostało przewidziane dla pacjentów z ciemnym fototypem skóry lub świeżą opalenizną, u których fala lasera aleksandrytowego 755 nm spowodowałaby oparzenia. Zasada działania Nd:YAG w epilacji polega na zamknięciu naczyń odżywiających mieszki włosowe, co również skutkuje ich obumarciem^[6].

W przypadku epilacji wyjątkowość platformy laserowej Duetto MT EVO polega na stosowaniu dwóch długości fal jednocześnie, co ma znaczenie w przypadku skóry średnio opalonej lub o fototypie wyższym niż IV. Protokół zabiegowy przewiduje połączenie małej dawki energii z lasera aleksandrytowego z małą ilością energii z lasera neodymowo-yagowego. W porównaniu z wykorzystaniem samego lasera Nd:YAG na ciemnej skórze, uzyskujemy większą skuteczność leczenia przy jednocześnie większym bezpieczeństwie i mniejszej bolesności zabiegu. Minimalizowanie doznań bólowych w przypadku redukcji owłosienia za pomocą Duetto MT EVO jest szczególnie podkreślane i doceniane przez pacjentów, którzy wcześniej poddawali się bolesnej epilacji laserem diodowym. Ponadto kombinacja zastosowań dwóch laserów równocześnie pozwala skutecznie usuwać owłosienie również na skórze mężczyzn i likwidować niechciane głęboko rosnące włosy – co nie zawsze było łatwe do osiągnięcia dla innych laserów.

Należy pamiętać, że uszkodzenie mieszków włosowych jest możliwe tylko wówczas, gdy zabieg zostanie przeprowadzony w fazie wzrostu włosa (anagen). Dlatego też dla całkowitego wyeliminowania owłosienia trzeba przeprowadzić kilka sesji zabiegowych. Tylko wtedy możemy liczyć na trwałe usunięcie wszystkich włosów. Średnio trzeba zaplanować 5 zabiegów z użyciem lasera aleksandrytowego, 8 zabiegów z użyciem lasera neodymowo-yagowego oraz 6 przy użyciu trybu symultanicznego. Odstęp między zabiegami wynosi 4-6 tygodni, zależnie od obszaru ciała poddawanemu zabiegowi.

Zabiegi epilacji laserowej wykonuje się nie zapominając o chłodzeniu skóry. Zapobiega to jej przegrzaniu, które wynika z absorpcji wiązki laserowej przez melaninę znajdującą się w naskórku i redukuje uczucie dyskomfortu podczas sesji zabiegowej. Ważne jest, by chłodzenie skóry stosować bezpośrednio przed ekspozycją na światło lasera. Trzeba zwracać uwagę na to, by końcówka chłodząca zawsze poprzedzała impuls lasera oraz by była właściwie przyłożona do skóry. Ponadto wydłużenie czasu impulsu lasera w zakresie wartości przewidzianych w protokole zabiegowym także redukuje przegrzanie naskórka.

Ważne jest również odpowiednie przygotowanie pacjenta do zabiegu. Włosy muszą mieć długość maksymalnie 1 mm, dlatego też należy ogolić je na 1-2 dni przed sesją. Obecność włosów w mieszkach włosowych jest niezbędna dla skuteczności przeprowadzanego zabiegu. Z tego też względu przed zaplanowaną epilacją laserową nie powinno się stosować depilacji mechanicznej.

Zabiegu epilacji nie wolno wykonywać w obrębie naczynek oraz tatuaży, ponieważ istnieje duże ryzyko wywołania oparzenia i powstania blizn; wykluczeni są także pacjenci z nowotworami skóry. Zmiany barwnikowe w obrębie skóry powinny być zakryte przed światłem lasera.

Skuteczność epilacji laserowej wykonywanej z wykorzystaniem platformy Duetto MT EVO jest niezwykle wysoka. Wzrost nowych włosów w przyszłości może się zdarzyć w przypadku zaburzeń hormonalnych.

Fotoodmładzanie skóry

Z biegiem czasu skóra poddawana działaniu promieni UV pochodzących z promieniowania słonecznego ulega stopniowemu starzeniu się. Skóra traci sprężystość, pojawiają się przebarwienia, teleangiektazje i zmarszczki – działanie fotoodmładzające lasera polega na nieurazowym spowalnianiu

i odwracaniu tych zmian. Tryb sekwencyjny platformy Duetto MT EVO stwarza możliwość kompleksowego leczenia poszczególnych oznak starzenia się skóry. Polega to przede wszystkim na tym, że światło lasera neodymowo-yagowego, będąc absorbowane przez wodę, podnosi temperaturę włókien kolagenowych i doprowadza do zwiększenia ich napięcia oraz pobudza fibroblasty do syntezy nowego kolagenu. Laser Nd:YAG wykazuje dodatkowo powinowactwo do kolejnego chromoforu, jakim jest hemoglobina w naczyniach krwionośnych. Dzięki temu doprowadza do zamknięcia drobnych naczyń. Z kolei wiązka lasera aleksandrytowego jest wychwytywana przez melaninę, wyrównując kolor skóry. Synergiczne działanie światła obu laserów pozwala redukować energię niezbędną do skutecznego i bezpiecznego usuwania zmian. Wystarczy kilka zabiegów, by wyraźnie poprawić elastyczność i wygląd skóry. Duetto MT EVO jest ciekawym rozwiązaniem dla nieablacyjnych zabiegów przywracających skórze młody wygląd.

Leczenie grzybicy paznokci

Znakomite efekty daje laserowe leczenie grzybicy płytki paznokciowej. Terapia światłem lasera neodymowo-yagowego umożliwia osiągnięcie skuteczności na poziomie 80-90% wobec nieraz dyskusyjnej skuteczności doustnej antybiotykoterapii i leczenia miejscowego^[7,8]. Płytkę paznokciową jest naświetlana wraz z macierzą. Światło lasera przenika przez całą grubość paznokcia i dociera do wszystkich tkanek zaatakowanych przez grzybnie; zabieg jest minimalnie bolesny. Wiazka Nd:YAG wyjąłwia zainfekowaną płytkę paznokcia, niszcząc termicznie strzępki grzyba. Naświetlanie powtarza się kilkakrotnie co 4-6 tygodni. W miarę wzrostu paznokcia pojawia się coraz większy margines zdrowej płytki paznokciowej^[9].

Możliwe powikłania pozabiegowe

Dla zminimalizowania ryzyka powstania powikłań pozabiegowych niezbędne jest wykonanie testu kontrolnego; jeżeli jednak powikłania występują, są łagodne i krótkotrwałe. Na początku każdego zabiegu dobieramy parametry lasera (wielkość plamki, gęstość energii, szerokość impulsu) indywidualnie dla każdego pacjenta, poruszając się w ramach ściśle określonych protokołów zabiegowych. Lekarz obserwuje reakcję skóry na działanie światła laserowego, na bieżąco korygując ustawienia platformy laserowej.

Możliwe skutki uboczne podczas terapii

- Zmiana koloru skóry w obszarze zabiegowym (delikatne przebarwienie lub odbarwienie skóry) – może pojawić się 2-4 dni po zabiegu, ustępuje w ciągu 3-6 miesięcy;
- Powierzchnowe pęcherze w obrębie naskórka – ich pojawienie się obliguje do zmniejszenia wartości gęstości energii (fluencji) i szerokości impulsu; zmiany te goją się zazwyczaj bez pozostawienia blizn, zalecana ostrożna pielęgnacja maścią z antybiotykiem;
- Bolesność zabiegu – stosujemy chłodzenie skóry przed emisją wiązki lasera lub po ekspozycji (w zależności od rodzaju leczonych problemów skórnych), co ogranicza doznania bólowe pacjenta i dodatkowo chroni skórę przed oparzeniem;
- Rumień i obrzęk okolic zabiegowych – ustępujące w ciągu kilku godzin – dni po zabiegu;
- Strupy – są wynikiem oparzeń; pacjent powinien unikać ich dotykania i mechanicznego drażnienia, dzięki czemu zagoją się bez śladów;

- Blizny – rzadko występują, zwykle na skutek niedozwolonego stosowania lasera na skórę pokrytą tatuażem lub na zmianach naczyniowych, co może powodować oparzenia.

Powyższe powikłania występują rzadko i z reguły ustępują samoistnie.

Zalecenia pozabiegowe

- Po zabiegu należy chłodzić skórę;
- Używać kremów nawilżających, zawierających aloes lub tlenek cynku;
- Przez okres 6-10 tygodni po zabiegu unikać ekspozycji na słońce oraz używać kremów z wysokim filtrem UV (minimum filtr 35);
- Nie drażnić mechanicznie ewentualnych strupów.

Podsumowanie

W ostatnich latach obserwujemy dynamiczny rozwój technologii w dziedzinie medycyny estetycznej. Pojawiają się nowe rozwiązania techniczne, a te już istniejące są udoskonalane. Powodzenie i renoma kliniki medycyny estetycznej zależą od doświadczenia i wiedzy lekarza, ale także od doboru jak najlepszych sprzętów. Wybór lasera w postaci platformy laserowej Duetto MT EVO pozwala znacząco zwiększyć komfort pracy dzięki wszechstronności jego zastosowań. Unikalne połączenie obydwu laserów – aleksandrytowego i neodymowo-yagowego – umożliwia dużą redukcję wartości energii impulsu, zapewniając działanie skuteczne, a jednocześnie bezpieczne i bardziej komfortowe dla pacjentów. Ta cecha lasera jest szczególnie przez nich doceniana i wyróżnia laser firmy Quanta System na tle innych dostępnych na rynku urządzeń do epilacji, usuwania zmian naczyniowych czy przebarwień.

Piśmiennictwo:

1. Sult R.: Treatment of Acne Vulgaris with Long-Pulsed 1064 nm Nd:YAG Laser.: Journal of the Laser and Health Academy 2014;1:57-60.
2. Yazdi A., Lyons C.W., Roberts N.: Visually augmented targeted combination light therapy for acne vulgaris: a case report. J Med Case Rep. 2017 Oct 31;11(1):316. doi: 10.1186/s13256-017-1469-y.
3. Kielar M.: Metody leczenia teleangiektazji. Chirurgia po Dyplomie 2013;8(2):25-31.
4. Mindak M.: Zamykanie naczyń na nogach – LUTRONIC CLARITY laser YAG/ALEX o długim impulsie. Aesthetica 2014;6:28-36.
5. Dudelzak J, Hussain M, Goldberg DJ.: Vascular-specific laser wavelength for the treatment of facial telangiectasias. J Drugs Dermatol 2009;8:227-229.
6. Khoury J.G., Saluja R., Goldman M.P.: Comparative evaluation of long-pulse alexandrite and long-pulse Nd:YAG laser systems used individually and in combination for axillary hair removal. Dermatol Surg. 2008; 34(5):665–67.
7. Houang J., Perrone G., Mawad D., Boughton P.C., Ruys A. J., Lauto A.: Light treatments of nail fungal infections. J Biophotonics 2017;Dec 11. doi: 10.1002/jbio.201700350.
8. Zalacain A. Merlos A., Planell E., Cantadori E.G., Vinuesa T., Vinas M.: Clinical laser treatment of toenail onychomycoses. Lasers Med. Sci 2017 Apr 4. doi: 10.1007/s10103-017-2198-6.
9. Kimura U, Takeuchi K, Kinoshita A, Takamori K, Hiruma M, Suga Y.: Treating onychomycoses of the toenail: clinical efficacy of the sub-millisecond 1,064 nm Nd:YAG laser using a 5 mm spot diameter. J Drugs Dermatol. 2012;11(4):496-504.



A&A MEDYCYNĄ ESTETYCZNĄ I KOSMETOLOGIA



Znamy wszystkie sposoby, żeby cofnąć czas.

tel. 694 735 555
recepja@aiamedycynaestetyczna.pl
15-213 Białystok, ul. Adama Mickiewicza 7 lok. 10
www.aiamedycynaestetyczna.pl



dr n. med. Piotr Zawodny

Założyciel Kliniki Zawodny w Szczecinie

Kolagen – naturalne źródło młodości

Kolagen jest strukturalnym białkiem zewnątrzkomórkowym, stanowiącym niemal 1/3 całkowitej masy białka w organizmie ludzkim. Będąc najważniejszym składnikiem macierzy zewnątrzkomórkowej, jest kluczowym dla skóry białkiem, odpowiadającym za jej elastyczność i wytrzymałość. Wspólną cechą strukturalną kolagenów jest obecność potrójnej spirali superhelisy, której zawartość w poszczególnych typach waha się od 96% w kolagenie typu I do mniej niż 10% w kolagenie XII.

Prawoskrętna potrójna helisa trop kolagenu składa się z trzech lewoskrętnych łańcuchów polipeptydowych, nazywanych łańcuchami α . Potrójna helisa ma długość 300 nm i szerokość 1,5 nm. Na obu końcach struktury znajdują się telopeptydy odpowiedzialne za immunogenność białka. Występujący w produktach medycznych trop kolagen pozbawiony telopeptydów nazywany jest atelokolagenem α 3(VI) aminokwasów. Łańcuchy w potrójnej helisie mogą być identyczne i tworzyć homotrimery (np. kolagen III) albo różnić się i tworzyć heterotrimery (np. kolagen VI). Wszystkie białka z rodziny kolagenów zbudowane są wyłącznie z aminokwasów endogennych (potrójna helisa jest stabilizowana dzięki obecności glicyny, dużej zawartości proliny oraz hydroksyproliny tworzących wiązania wodorowe oraz dzięki oddziaływaniom

elektrostatycznym między lizyną i kwasem asparaginowym. Dominującą formą kolagenu (85-90%) w skórze człowieka jest kolagen I, który stanowi włóknistą podporę skóry, a także kolagen III (do 15%), który oplata włókna zbudowane z kolagenu I i odpowiada za prawidłowe ich ułożenie oraz za sprężystość skóry. Kolagen typu III przeważa w skórze płodu i noworodka oraz w tkance blizn. Kolagen syntetyzowany jest w fibroblastach, a w skład aminokwasów budujących go wchodzi wyłącznie aminokwasy endogenne. W organizmie kolagen ulega biodegradacji w złożonym mechanizmie enzymatycznym. Wskutek tego cząsteczki kolagenu rozpadają się do wielkocząsteczkowych produktów, które następnie cięte są przez nieswoiste enzymy proteolityczne na peptydy i aminokwasy. Istnieje również możliwość wewnątrzkomórkowej degrada-

cji kolagenu, jeśli cząsteczka białka zostanie wchłonięta przez komórkę na drodze fagocytozy.

Z wiekiem spada tempo syntezy kolagenu w skórze, zmniejszeniu ulega aktywność enzymów biorących udział w modyfikacjach posttranslacyjnych, zmniejsza się rozpuszczalność kolagenu, a jego włókna ulegają ścięciu, zwiększa się także udział ilościowy kolagenu III. W skórze starzejącej się, poddawanej działaniu promieniowania UV, obserwuje się pofragmentowanie włókien kolagenowych, których aktywność zwiększa się pod wpływem promieniowania UV. Oprócz zwiększonej fragmentacji i degradacji kolagenu, wykazano zaburzenia czynności fibroblastów starzejącej się skóry, czego skutkiem jest spowolnienie syntezy i wymiany kolagenu. Jest bardzo prawdopodobne, że zmniejszona biosynteza przy zwiększonej degradacji kolagenu w podeszłym wieku może być przyczyną atrofii skóry i słabego gojenia się ran u osób starszych. W procesie starzenia się skóry, prócz spadku elastyczności związanej ze zmniejszeniem ilości włókien kolagenu oraz elastyny, dodatkowo obserwuje się zmniejszenie ilości podskórnej tkanki tłuszczowej oraz osłabienie mięśni twarzy, czego skutkiem jest pojawienie się zmarszczek grawitacyjnych oraz zauważalne zmiany w owalu twarzy. Jedną ze strategii przeciwdziałania tym zjawiskom jest próba uzupełnienia zasobów kolagenu w skórze oraz niwelowania efektów jego ubytku.

Medycyna estetyczna od wielu lat wykorzystuje kolagen w różnych postaciach. Już w latach 80. ubiegłego wieku pojawiły się na rynku pierwsze wypełniacze kolagenowe. Były całko-

wicie biodegradowalne, a efekt ich działania nie był zbyt długi. Główną wadę tych wypełniaczy stanowiły uciążliwe działania niepożądane, zwłaszcza reakcje alergiczne. Dlatego przed każdym podaniem tego rodzaju wypełniacza wykonywano dwukrotnie test skórny w kierunku alergii.

Trwały badania nad wynalezieniem jak najmniej alergizującej formy kolagenu, która nie wymagała by stosowania skomplikowanych procedur zabiegowych. Tak powstały preparaty na bazie atelokolagenu, które wyróżniają się:

- całkowitą biodegradowalnością,
- niskim ryzykiem odpowiedzi immunologicznej i reakcji zapalnej,
- wysoką biokompatybilnością.

Nithya składa się z mikrocząsteczek heterologicznego kolagenu typu I. Opatentowana technika produkcji, bez użycia enzymów proteolitycznych z wykorzystaniem suszenia sublimacyjnego, pozwala otrzymać produkt o unikalnych właściwościach biologicznych.

Specjalny proces produkcji nie degraduje struktury białka i nie powoduje powstawania dodatkowych wiązań pomiędzy aminokwasami ani konieczności jego sieciowania w celu stabilizacji. Nie zmienia też w żaden sposób jego aktywności farmakodynamicznej. Dlatego też kolagen *Nithya* jest w pełni zgodny z kolagenem „natywnym”, własnym, posiada przestrzenną strukturę mikrowłókien w postaci potrójnej helisy, niezmienioną masę cząsteczkową oraz kolejność łańcucha polipeptydowego. Z tego wynika brak właściwości antygenowych, co eliminuje konieczność wykonywania wstępnych testów alergologicznych przed zabiegiem.

Prawidłowo funkcjonująca, młoda skóra charakteryzuje się błonami ko-

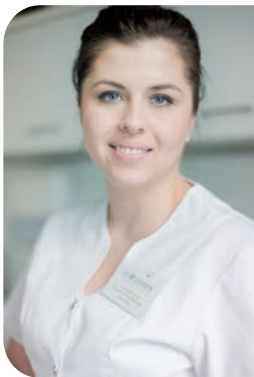
mórkowymi o ujemnym potencjale, podczas gdy błony komórkowe skóry starzejącej się charakteryzują się wzrostem potencjału. Zmiana wraz z wiekiem silnego ładunku macierzy zewnątrzkomórkowej powoduje jej kurczenie się czy też zwijanie, w związku z czym zmiany ładunku elektrycznego wpływają na właściwości hydrofilne macierzy.

W takiej sytuacji kluczowe dla poprawy kondycji skóry jest zastosowanie biometrycznych mikrowłókien kolagenu poprawiających właściwości hydrofilowe kolagenu typu I i zapewniających cząsteczce ujemny potencjał. Kolagen typu I wiąże się z włóknami kolagenu typu VI znajdującymi się poza błoną fibroblastów przyciągając je. Przekłada się to na mechaniczne naprężenia, a w dalszym etapie na produkcję nowej ECM (zjawisko mechanotransdukcji) oraz przywraca homeostazę wewnątrzkomórkową. Otrzymanie materiału o takich właściwościach jak powyżej, a które posiada *Nithya*, jest możli-

we dzięki zastosowaniu procesu mikronizacji podczas produkcji.

Procedura zastosowania *Nithyi* jest stosunkowo prosta i polega na śródskórnym podaniu 0,1 ml zawiesiny za pomocą cienkiej igły w odstępach 2-3 cm, tak jak w klasycznym zabieg mezoterapii. Bezpośrednio po zabiegu możliwe jest pojawienie się zaczerwienienia oraz pieczenia, które zazwyczaj ustępuje w ciągu kilku godzin. Zalecane są trzy zabiegi w odstępach 14 dni, a efekt utrzymuje się przez 12-18 miesięcy. Efektem widocznym już po pierwszym zastosowaniu jest zdecydowane rozjaśnienie skóry oraz redukcja drobnych zmarszczek. Terapia kolagenowa daje długotrwałe efekty w regeneracji i rewitalizacji skóry, która zmuszona jest niejako do samoregeneracji, dzięki czemu staje się elastyczna, gładka, zyskuje świeży wygląd i młodzieńczą witalność. Efekty poprawy jakości skóry i jej wyglądu pacjenci zauważają bardzo szybko.





lek. Aleksandra Znajewska-Pander¹
lek. Małgorzata Orylska¹
dr n. med. Agnieszka Owczarczyk-Saczonek¹
prof. dr hab. n. med. Waldemar Placek^{1,2}

¹ Klinika Dermatologii, Chorób Przenoszonych
Drogą Płciową i Immunologii Klinicznej
w Olsztynie

² Derm-Art, Naukowo-Badawczy i Naukowo-
-Szkoleniowy Ośrodek Dermatologii Estetycznej,
Dermatochirurgii i Fotodermatologii w Gdyni

Klindamycyna w miejscowym leczeniu trądziku pospolitego

Trądzik pospolity jest jednym z najczęstszych schorzeń skóry spotykanych w lecznictwie dermatologicznym. Dotyczy pacjentów w każdym wieku i istotnie wpływa na ich niską samoocenę^[1]. Leczenie miejscowe, w zależności od ciężkości trądziku, może być stosowane w monoterapii lub w połączeniu z lekami ogólnymi. Leki miejscowe z dobrym skutkiem stosowane w leczeniu trądziku to antybiotyki (klindamycyna, erytromycyna, cykliczny węglan erytromycyny), nadtlenek benzoilu, kwas azelainowy i retinoidy. Obecnie istnieje duże zapotrzebowanie na skuteczną terapię przeciwtrądzikową, odnotowano wyraźny wzrost pacjentów zgłaszających się do dermatologa^[2]. Należy mieć na uwadze, że leczenie trądziku wymaga starannej selekcji leków przeciwtrądzikowych zgodnie ze stanem klinicznym i uwzględnienia indywidualnych potrzeb pacjenta. Dobrym wsparciem i usystematyzowaniem standardów leczenia są aktualne wytyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego dotyczące leczenia trądziku.

Miejscowe leki w leczeniu trądziku – o czym należy pamiętać?

Trądzik pospolity jest powszechną chorobą wieku młodzieńczego oraz coraz częściej występującą w wieku dorosłym. Jest to wieloczynnikowa dermatoza, w której niewątpliwą rolę odgrywają czynniki genetyczne, hormonalne, bakterie beztlenowe *propionibacterium acnes* i środowiskowe. Wyodróżniamy trzy główne postaci trądziku: łagodną, średnio nasiloną i ciężką. Cechą

wspólną jest występowanie w każdej z odmian mikrozaskórników oraz zaskórników. W postaci średniej dodatkowo obserwuje się grudki i krosty, a w postaci ciężkiej cysty, guzy oraz przetoki. W zależności od zaawansowania, wymaga leczenia ogólnego lub miejscowego, aby uniknąć blizn i przebarwień wynikających z choroby. W większości przypadków cechuje się łagodnym przebiegiem, u 60% pacjentów poprawę uzyskuje się po zastosowaniu leczenia miejscowego^[3]. Dermatolodzy w swojej praktyce

mogą wykorzystywać różne warianty leczenia miejscowego trądziku: antybiotyki, nadtlenek benzoilu, retinoidy czy kwas azelainowy, stosując je same lub w skojarzeniu.

Najczęściej rekomendowane antybiotyki miejscowe to klindamycyna oraz erytromycyna. Wykazują przede wszystkim działanie przeciwbakteryjne i przeciwzapalne. Ich mechanizm działania polega na hamowaniu chemotaksji neutrofilów, produkcji cytokin i funkcji makrofagów oraz na zmniejszeniu liczby *P. acnes* w obrębie gruczołów łojowych. Miejscowo stosowane antybiotyki praktycznie nie wykazują działania drażniącego, w wyniku ich stosowania nie obserwuje się pieczenia, zaczerwienienia czy wysuszenia skóry.

Szeroki wachlarz leków działających miejscowo obejmuje także nadtlenek benzoilu, który skutecznie zapobiega oporności bakterii. Udowodniono, że nadtlenek benzoilu w skojarzeniu z miejscowymi antybiotykami skutecznie obniża ilość szczepów opornych. Jego wadą jest duży potencjał drażniący oraz odbarwianie tkanin. W połączeniu z 1% klindamycyną jest lepiej tolerowany przez pacjentów niż stosowany w monoterapii, co potwierdzili w swojej pracy Mc Keage i wsp.^[4]. W praktyce zaleca się stosowanie nadtlenku benzoilu na noc, początkowo co 2-3 dni, a następnie codziennie.

Miejscowe retinoidy wykazują działanie komedolityczne oraz przeciwzapalne. Hamują powstawanie mikrozaskórników i zaskórników oraz zmniejszają liczbę zmian zapalnych. Poprzez wpływ na mikroklimat w mieszkum włosowym mogą zwiększać przenikanie innych substancji, na przykład antybiotyków miejscowych czy nadtlenku benzoilu. Korzystne wydaje się połączenie retinoidów z antybiotykami miejscowymi, ponieważ połączenie zmniejsza ono ryzyko lekooporności *P. acnes*. Innym pozytywnym aspektem stosowania ich w połączeniu między innymi z klindamycyną jest fakt, że zwiększają prze-

ciwbakteryjne działanie antybiotyku. Niekorzystne w aspekcie stosowania retinoidów są wspomniane już działania niepożądane (wysuszenie skóry, nasilenie rumienia posłonecznego oraz występowania wykwitów zapalnych) obserwowane u niektórych chorych w pierwszych tygodniach terapii.

Kwas azelainowy otrzymywany jest z *Pityrosporum ovale* i hamuje 5- α -reduktazę. Wywołuje efekt przeciwzapalny, działając na polimorfonukleary. Dodatkowo użyteczny jest w rozjaśnianiu przebarwień pozapalnych poprzez wpływ na melanogenezę. Przy długotrwałym stosowaniu zewnętrznym zmniejsza tendencję do tworzenia blizn trądzikowych.

O czym warto jeszcze pamiętać? Leki zewnętrzne powinny być stosowane na całą powierzchnię skóry, w obrębie której znajdują się zmiany chorobowe, a nie tylko punktowo. Antybiotyk zaleca się tylko wtedy, gdy jest niezbędny. Trzeba zawsze upewnić się, że pacjent wie, jak stosować leki i uprzedzić go o czasie trwania leczenia, ponieważ jedną z najczęstszych przyczyn niepowodzenia terapii przeciwtrądzikowej jest nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich^[5]. Po zakończeniu leczenia nie zaleca się używania nadtlenku benzoilu oraz antybiotyków miejscowych w terapii podtrzymującej ze względu na rosnący odsetek szczepów opornych^[6]. Niezależnie od zaawansowania choroby pacjenci, powinni odpowiednio pielęgnować skórę, stosując przede wszystkim niekomedogenne kosmetyki. Warto zwrócić uwagę pacjenta na czynniki zaostrzające zmiany skórne w przebiegu trądziku, takie jak dieta, leki oraz styl życia.

Klindamycyna

Klindamycyna, jako przedstawiciel antybiotyków miejscowych, znajduje szerokie zastosowanie w tym wskazaniu. Na polskim

rynku dostępne są preparaty 1% klindamycyny w płynie, emulsji oraz żelu. Zastosowanie klindamycyny ma na celu usunięcie jednego z głównych patomechanizmów powstawania zmian trądzikowych – namnażania *Propionibacterium acnes*. Klindamycyna działa przede wszystkim bakteriostatycznie, a w mniejszym stopniu bakteriobójczo. Efekt osiągnięty jest dzięki zaburzeniu procesu elongacji łańcucha polipeptydowego poprzez związanie z podjednostką 50S rybosomu. Oprócz klasycznego działania przeciwbakteryjnego klindamycyna wywiera działanie przeciwzapalne, hamując chemotaksję neutrofilii, produkcję cytokin oraz ograniczając funkcje makrofagów. Ma ponadto słabe działanie komedolityczne. Klindamycyna należy do leków kategorii B według FDA. Oznacza to, że jeśli istnieją wskazania do zastosowania, można zalecić lek pacjentce w okresie ciąży.

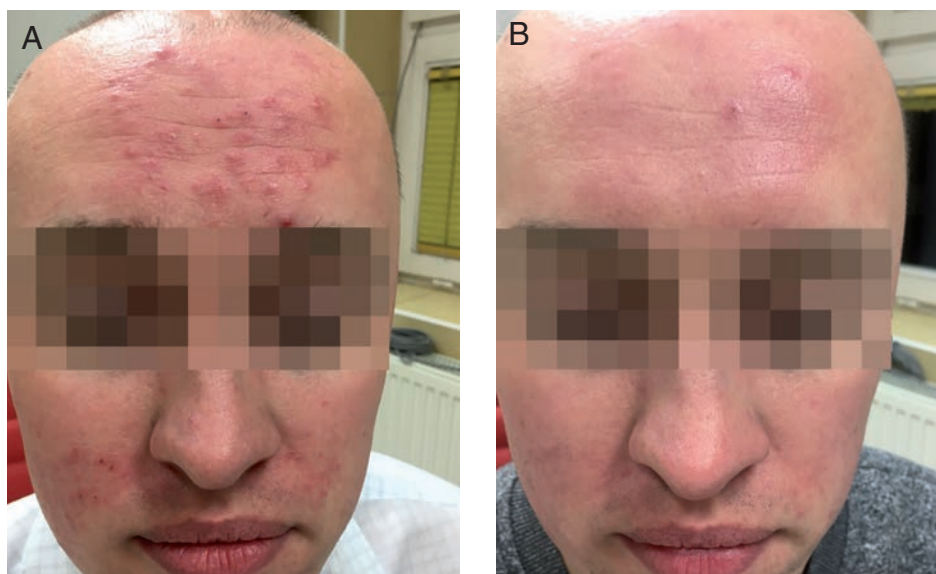
Skuteczność klindamycyny zależy od stężenia w miejscu zakażenia oraz wrażliwości drobnoustrojów. Należy wspomnieć, że w ostatnich latach problem lekooporności jest szeroko komentowany i w przypadku trądziku dotyczy głównie makrolidów oraz klindamycyny. W większości krajów Europy antybiotykooporność *P. acnes* już przed rozpoczęciem terapii sięga od 51% (Węgry), do 94% (Hiszpania)^[7]. Wynika to między innymi z powszechnego stosowania antybiotyków miejscowych, które są dobrze tolerowane przez pacjentów i powodują szybkie ustępowanie zmian grudkowo-krostkowych. Wobec powyższych Polskie Towarzystwo Dermatologiczne oraz międzynarodowe wytyczne leczenia trądziku nie zalecają stosowania antybiotyków miejscowych w monoterapii. Skutecznym działaniem obniżającym potencjał powstawania szczepów opornych jest dołączenie nadtlenku benzoilu lub ewentualnie retinoidu. Tak jak wspomniano wcześniej, na polskim

rynku dostępne są preparaty 1% klindamycyny w płynie, emulsji oraz żelu. Dostępny także preparat klindamycyny żelu w sprayu stanowi ułatwienie przy aplikacji klindamycyny na duże powierzchnie skóry, gdy zmiany trądzikowe znajdują się na tułowie. Wspomniana forma pozwala na bezdotykowe stosowanie leku, co w praktyce umożliwia równomierną aplikację cienkiej warstwy preparatu bez mechanicznego podrażniania skóry. Powszechnie znane są także 2 preparaty złożone zawierające klindamycynę w połączeniu z nadtlenkiem benzoilu i tretynoiną. Terapię skojarzoną można prowadzić na kilka sposobów. Możliwe jest stosowanie naprzemienne preparatów z obu grup, przy czym czas stosowania nadtlenku benzoilu pomiędzy kursami antybiotykoterapii powinien wynosić minimum 5-7 dni. Inną metodą to aplikowanie różnych preparatów o różnych porach dnia. Według piśmiennictwa najlepszą współpracę z pacjentem osiąga się poprzez zastosowanie preparatów skojarzonych. Doświadczenia własne Kliniki Dermatologii w Olsztynie wykazują przewagę preparatu zawierającego 1% klindamycynę oraz nadtlenek benzoilu na początku terapii, a połączenie klindamycyny z tretynoiną w okresie podtrzymującym. Na zdjęciu poniżej pacjent 28-letni przed i po leczeniu miejscowym z powodu trądziku.

Badanie przeprowadzone przez naukowców z Uniwersytetu Stanford w 2012 roku na grupie 79 pacjentów dowiodło, że zastosowanie preparatu zawierającego 1% klindamycynę oraz 0,025% tretynoinę dało lepsze efekty w grupie pacjentów z trądzikiem różowatym rumieniowo-teleangiektatycznym niż wariantem grudkowo-krostkowym^[8].

Antybiotyki z innych grup, szczególnie detreomycyna, tetracyklina czy neomycyna, nie są zalecane do leczenia miejscowego trądziku^[9,10]. Niemniej wciąż trwają prace nad oceną skuteczności antybiotyków z in-

aesthetica



Ryc. 1. Pacjent przed (A) i po (B) skojarzonym leczeniu miejscowym (nadtlenek benzoylu 5% + klindamycyna 1%).

nych grup. Badania prowadzone w Iranie przez Mokhtari i wsp. w grupie 40 pacjentów z łagodnym i średnio ciężkim trądzikiem wykazały co najmniej porównywalną skuteczność 2% azytromycyny w żelu w zestawieniu z 1% klindamycyną^[11].

Klindamycyna jako jedyny antybiotyk miejscowy była badana pod kątem zastosowania w leczeniu *Hidradenitis Suppurativa*. W opublikowanych w lipcu 2017 roku wytycznych leczenia *Hidradenitis Suppurativa* jest zalecana 2 razy dziennie przez 3 miesiące jako leczenie I rzutu w stadium I i łagodniejszych formach stadium II klasyfikacji według Hurleya. Jemec i wsp. podjęli próbę porównania klindamycyny w stężeniu 0,1% stosowanej zewnętrznie z tetracykliną w dawce 500 mg 2 razy dziennie podawaną doustnie. Badanie przeprowadzone w 1998 roku na grupie 46 pacjentów nie wykazało istotnej różnicy między obiema metodami leczenia^[12]. Dotychczas brak jest szerszych badań mogących potwierdzić lub zanegować te doniesienia.

Podsumowanie

Trądzik najlepiej reaguje na działanie skojarzone leków, których mechanizm działania odwołuje się do czynników patogenetycznych powodujących wystąpienie choroby. Podobnie pielęgnacja skóry trądzikowej powinna być tak ukierunkowana. Ze względu na wzrost ryzyka lekooporności miejscowych antybiotyków, w tym klindamycyny, nie powinno się stosować ich w monoterapii. Leki te powinny być nieodzowną częścią leczenia trądziku w połączeniu z innymi środkami, aby zapobiec rozpowszechnianiu odpornych szczepów *Propionibacterium acnes* oraz nieodwracalnym procesom bliznowacenia.

Piśmiennictwo:

1. Placek W, Romańska-Gocka K, Grzanka A; Leczenie miejscowe trądziku; Przegl Dermatol 2011, 98, 442–448.

2. Goulden V, McGeown CH, Cunliffe WJ.; The familial risk of adult acne: a comparison between first-degree relatives of affected and unaffected individuals; Br J Dermatol. 1999 Aug; 141(2):297-300.
3. Krakowski A.C., Stendardo S., Eichenfield L; Practical considerations in acne treatment and the clinical impact of topical combination therapy; Pediatr Dermatol 2008; 25 (suppl 1), 1-14. 19.
4. McKeage K, Keating GM; Clindamycin/benzoyl peroxide gel (BenzaClin): a review of its use in the management of acne; Am J Clin Dermatol. 2008; 9(3): 193-204.
5. Koo J, How do you foster medication adherence for better acne vulgaris management? Skinmed. 2003 Jul-Aug; 2(4): 229-33.
6. Gollnick H, Cunliffe W, Berson D, Dreno B, Finlay A, Leyden JJ, Shalita AR, Thiboutot D; Management of acne: a report from a Global Alliance to Improve Outcomes in Acne.; J Am Acad Dermatol. 2003 Jul; 49(1 Suppl):S1-37.
7. Ross J.I., Snelling A.M., Carnegie E., Coates P., Cunliffe W.J., Bettoli V. i inni: Antibiotic resistant acne: lessons from Europe. Br J Dermatol 2003, 148, 467-478.
8. Chang AL, Alora-Palli M, Lima XT, Chang TC, Cheng C, Chung CM, Amir O, Kimball AB. A randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot study to assess the efficacy and safety of clindamycin 1.2% and tretinoin 0.025% combination gel for the treatment of acne rosacea over 12 weeks. J Drugs Dermatol. 2012 Mar; 11(3):333-9.
9. Gelmetti C. Local antibiotics in dermatology. Dermatol Therapy 2008, 21, 187-195.
10. Simonart T., Dramaix M.: Treatment of acne with topical antibiotics: lesson from clinical studies. Br J Dermatol 2005, 153, 395-403.
11. Mokhtari F, Faghihi G, Basiri A, Farhadi S, Nilforoushzadeh M, Behfar S. Comparison effect of azithromycin gel 2% with clindamycin gel 1% in patients with acne. Adv Biomed Res. 2016 Apr 19; 5:72.
12. Jemec GB, Wendelboe P. Topical clindamycin versus systemic tetracycline in the treatment of hidradenitis suppurativa. J Am Acad Dermatol 1998; 39:971-974.




Derm-art
 Dermatologia i kosmetologia

Indywidualna Specjalistyczna Praktyka Lekarska
prof. dr hab. n. med. Waldemar Placek
 Specjalista dermatolog - wenerolog
 choroby skóry i błon śluzowych, diagnostyka
 i leczenie, zabiegi estetyczne

Ul. Batalionów Chłopskich 24
 81-415 Gdynia
 Tel. 607 297 835 / 58 661 61 92

lek. Aleksandra Bolewska

płk. dr hab. n. med. Witold Owczarek prof. WIM

Klinika Dermatologiczna WIM, CSK MON w Warszawie

Kierownik Kliniki: płk. dr hab. n. med. Witold Owczarek prof. WIM

Kriochirurgia w leczeniu rogowacenia słonecznego

Rogowacenie słoneczne (AK – ang. *actinic keratosis*) jest przewlekłą chorobą skóry związaną z ekspozycją na promieniowanie ultrafioletowe. W związku ze starzeniem się populacji coraz częściej spotykamy się z nim w praktyce klinicznej – dane piśmiennictwa wskazują, że może dotyczyć nawet 100% populacji po 70. roku życia. AK może ulec progresji do inwazyjnej postaci raka kolczystokomórkowego (SCC – ang. *squamous cell carcinoma*), dlatego powinno być rozpoznawane i leczone. Choroba ta zazwyczaj nie daje dolegliwości, a zmiany mogą nawracać i wymagać powtórnego leczenia.

AK powstaje na skutek proliferacji atypowych keratynocytów pod wpływem czynników zewnętrznych, takich jak promieniowanie ultrafioletowe. Jeszcze niedawno traktowano je jako stan przednowotworowy, obecnie uważane jest za najwcześniejszą widoczną klinicznie manifestację SCC, która w przypadku nie podjęcia odpowiedniego leczenia jest w stanie ulec progresji do SCC *in situ* i dalej do inwazyjnej postaci SCC^[1]. AK może również pozostać w niezmienionej formie przez wiele lat, może też dojść do samoistnej regresji zmian. Ryzyko transformacji uważane jest za niskie, ale wzrasta z liczbą ognisk – u pacjenta z 7–8 ogniskami AK szacuje się je na 6,1–10,2%^[2]. Jest też istotnie, nawet 250-krotnie, wyższe w przypadku pacjentów przewlekłe przyjmujących leki immunosupresyjne^[3].

Niestety, pomimo że tylko niewielka część zmian ulegnie progresji, nie jesteśmy

w stanie przewidzieć, w przypadku których zmian do niej dojdzie, dlatego zalecana jest profilaktyka i wczesne leczenie zmian^[4].

AK charakteryzuje się występowaniem szorstkich hiperkeratotycznych ognisk o różnej grubości, ściśle przylegających do skóry, zlokalizowanych często na podłożu z cechami fotouszkodzenia. Zazwyczaj obserwujemy mnogie zmiany, rzadko pojedyncze ognisko. Najczęstszą lokalizacją zmian są obszary odsłonięte, najbardziej narażone na działanie promieniowania UV, czyli twarz, grzbiety rąk, a w przypadku mężczyzn pozbawionych owłosienia skóry głowy – również w obrębie tej okolicy. Zmiany skórne najczęściej są bezobjawowe, jednak w nielicznych przypadkach może towarzyszyć im świąd^[5]. Rozpoznanie stawiane jest zazwyczaj na podstawie obrazu klinicznego. W przypadku wczesnych, niezbyt widocznych zmian pomocne może być badanie palpacyjne. Jeśli zmiany są nie-

jednoznacznie klinicznie, należy pobrać wycinek i wykonać badanie histopatologiczne. Ogniska AK umiejscowione są w obrębie skóry uszkodzonej w wyniku długotrwałej ekspozycji na promieniowanie UV. Obszar ten nosi nazwę obszaru zagrożenia nowotworowego – OZN (ang. *field of cancerisation*). W jego obrębie występują zmiany subkliniczne, które również mogą ewoluować do inwazyjnego raka kolczystokomórkowego.

Do czynników ryzyka wystąpienia AK zaliczamy:

- płeć męską,
- starszy wiek,
- kumulacyjną dawkę promieniowania UV,
- niski fototyp skóry – I oraz II,
- zamieszkanie w okolicach o wysokim nasłonecznieniu,
- przewlekłe leczenie immunosupresyjne^[2].

Leczenie AK można podzielić na terapię ognisk (ang. *lesion-directed*) oraz leczenie skierowane na obszar zagrożenia nowotworowego (ang. *field-directed*).

Do metod leczenia pojedynczych ognisk AK zaliczamy: kriochirurgię, lasery ablacyjne, elektrokoagulację oraz łyżeczkowanie. Podstawową i najczęściej stosowaną metodą leczenia AK jest kriochirurgia. Polega na celowej destrukcji tkanek w wyniku działania niskich temperatur, głównie poprzez powstawanie kryształków lodu. Do jej zalet należy zaliczyć dostępność oraz niski koszt terapii, a także stosunkową łatwość wykonania zabiegu. Ponadto zwykle wiąże się z niewielkimi dolegliwościami bólowymi, nie wymaga więc stosowania znieczulenia miejscowego. Jej skuteczność w leczeniu poszczególnych ognisk ocenia się na 65-75%. Znajduje zastosowanie w przypadku pojedynczych zmian występujących w obrębie skóry bez innych, ewidentnych

objawów fotouszkodzenia i zawsze wymaga monitorowania nawrotu. Pozostałe terapie pojedynczych ognisk są droższe, wymagają większego doświadczenia oraz znieczulenia miejscowego.

Do metod leczenia skierowanych na obszar zagrożenia nowotworowego zaliczamy: preparaty miejscowe zawierające 5-fluorouracyl, diklofenak, imikwimod oraz mebutynian ingenolu, a także terapię fotodynamiczną (PDT – ang. *photodynamic therapy*) i peelingi chemiczne.

- 5-fluorouracyl jest antymetabolitem. Działa poprzez zaburzenie syntezy DNA i RNA, co w konsekwencji prowadzi do zahamowania wzrostu szybko dzielących się komórek. Jego skuteczność oceniana jest na poziomie 60–70%. Stosowanie 5-fluorouracylu wiąże się z wystąpieniem nasilonego odczynu zapalnego z rumieniem, obrzękiem, nadżerkami oraz bólem, o czym pacjent musi zostać wcześniej poinformowany.
- Diklofenak należy do grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Mechanizm działania związany jest głównie z hamowaniem cyklooksygenazy 2 (COX-2), a jego skuteczność oceniana jest na 70%. W tym przypadku odczyn jest mniej nasilony, minusem jest jednak długi czas trwania terapii – 60–90 dni.
- Imikwimod to agonista receptora TLR-7. Działa poprzez modulację odpowiedzi immunologicznej, co więcej wydaje się, że jego działanie przeciwnowotworowe może utrzymywać się po zakończeniu leczenia. Skuteczność wynosi, w zależności od badań, od 45 do 84%. W trakcie terapii może wystąpić odczyn o nasileniu zbliżonym do wywoływanego przez 5-fluorouracyl.
- Mebutynian ingenolu powoduje martwicę tkanek, a także indukuje medioną neutrofilami cytotoksyczność zależną od przeciwciał (ADCC – ang. *an-*

tibody dependent cellular cytotoxicity). Zaletą jest krótki czas terapii – 2–3 dni, a przez to łatwiejsza współpraca z pacjentem. Maksymalny odczyn zapalny występuje w 4 dobie leczenia i ustępuje w ciągu 2 tygodni.

- Terapia fotodynamiczna polega na miejscowej aplikacji substancji fotouczulającej, która kumuluje się w wysokim stężeniu w patologicznych komórkach. W trakcie naświetlania dochodzi do powstawania wolnych rodników, a w wyniku tego – do uszkodzenia komórek i nasilonej reakcji zapalnej. Skuteczność wynosi 75–92%, niekiedy zachodzi potrzeba powtórzenia zabiegu. Wadami PDT są wysoki koszt zabiegu oraz znaczna bolesność.

Wykazano, że terapie obejmujące OZN zmniejszają również uszkodzenia subkliniczne, widoczne w refleksyjnej mikroskopii konfokalnej (RCM). Leczenie całego obszaru zagrożenia nowotworowego zmniejsza również ryzyko pojawiania się nowych zmian. Trudno jest jednak zestawić skuteczność poszczególnych metod, ponieważ przeprowadzono dotychczas niewiele badań porównawczych.

Przy wyborze metody leczenia należy wziąć pod uwagę lokalizację i rozległość zmian, długość i kosztowność terapii, a także wpływ tych czynników na współpracę z pacjentem. Ostatnio podnoszona jest kwestia stosowania liczby AK jako kryterium wyboru podejścia leczenia pojedynczych ognisk vs terapii OZN, jako że każda liczba AK powinna być traktowana jako wykładnik obszaru zagrożenia nowotworowego i w tej sytuacji leczenie całego obszaru może przynieść długotrwale korzyści^[6].

W związku z dużą skalą problemu i częstym występowaniem rogowacenia słonecznego, ciągle prowadzone są nowe badania celem opracowania metody leczenia

o jak najwyższej skuteczności. Coraz częściej podnoszona jest też kwestia leczenia skojarzonego z wykorzystaniem preparatów miejscowych oraz kriochirurgii, które poprzez działanie synergistyczne może zwiększać efekt obu terapii.

W randomizowanym wieloośrodkowym badaniu przeprowadzonym na grupie pacjentów z 10 lub więcej ogniskami AK obserwowano zdecydowanie wyższą skuteczność leczenia po zastosowaniu kriochirurgii w połączeniu z leczeniem imikwimodem, niż w przypadku samej kriochirurgii. Mediana redukcji AK (86,5% vs 50%) oraz odsetek osób, u których doszło do całkowitego ustąpienia zmian (30,2 vs 3,3%) były wyższe w grupie kriochirurgia + imikwimod w porównaniu do grupy kriochirurgia + placebo. Oceniając skuteczność poprzez pryzmat pojedynczych ognisk, mediana redukcji AK (100% vs 80%) i odsetek całkowitego ustąpienia zmian (69,5% vs 29,8%) były wciąż wyższe w grupie kriochirurgia + imikwimod^[7].

W innym badaniu porównującym kriochirurgię w monoterapii do kriochirurgii w połączeniu z mebutynianem ingenolu również obserwowano większą skuteczność terapii łączonej. Odsetek pacjentów, u których doszło do całkowitego ustąpienia zmian był wyższy w grupie stosującej terapię skojarzoną i wyniósł 60,5% (vs 49,4%) po 11 tyg. oraz 30,5% (vs 18,5%) po 12 miesiącach. Wykazano też redukcję rozwoju nowych ognisk AK w obszarze leczonym kriochirurgią z następczą aplikacją mebutynianu ingenolu^[8].

W kolejnym badaniu 175 pacjentów z AK podzielono na 3 grupy. W grupie A zastosowano żel z diklofenakiem, w grupie B połączenie kriochirurgii i diklofenaku, a w grupie C wyłącznie leczenie kriochirurgiczne. Pacjentów poddawano ocenie co 6 tygodni przez okres 6 miesięcy. Największą skuteczność uzyskali pacjenci z grupy B –

stwierdzono 95,3% poprawy, dla porównania w grupie A było to 70%, a w grupie C 87,1%^[9].

Oceniano również skuteczność kriochirurgii skojarzonej z 5-fluorouracyłem, jednak badania te nie są miarodajne ze względu na małe grupy chorych^[10].

Podstawowym sposobem zapobiegania powstawaniu rogowacenia słonecznego jest unikanie promieniowania ultrafioletowego. Odpowiednia aplikacja preparatów ochronnych z filtrami UVA oraz UVB zmniejsza ryzyko powstawania AK^[11]. Do fotoprotekcji zaliczamy również odzież – powinniśmy zalecać pacjentom noszenie nakrycia głowy z szerokim rondem lub daszkiem, koszul z długim rękawem i spodni z długimi nogawkami.

Rogowacenie słoneczne jest często traktowane przez pacjentów głównie jako problem natury estetycznej, dlatego ważne jest wyjaśnienie na początku leczenia istoty tej choroby i ryzyka, jakie wiąże się z ewentualnym brakiem leczenia. Dostępnych jest wiele metod leczenia i przy ich wyborze powinniśmy brać pod uwagę liczbę ognisk AK, lokalizację zmian, doświadczenie lekarza, koszty terapii i możliwości finansowe pacjenta, a także wygodę stosowania danej terapii. Kriochirurgia jest korzystną metodą leczenia, zwłaszcza pojedynczych ognisk. W przypadku nasilonych zmian podstawą leczenia powinny być jednak metody obejmujące cały obszar zagrożenia nowotworowego – w tych przypadkach kriochirurgia może być jednym z elementów leczenia skojarzonego. Terapia skojarzona wydaje się być zatem obiecującym kierunkiem rozwoju metod leczenia AK, jednak w ocenie nadal niezbędne są badania obejmujące dłuższy czas obserwacji. Nie należy zapominać również o edukacji pacjentów na temat szkodliwego działania promieniowania ultrafioletowego i o konieczności stosowania przez nich fotoprotekcji. W związku

z tym, że żadna forma leczenia nie daje 100% skuteczności i zmiany te mogą nawracać, pacjenci powinni podlegać także okresowym kontrolom dermatologicznym.

Piśmiennictwo:

1. Goldenberg G., Perl M. Actinic Keratosis. Update on Field Therapy. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2014;7(10):28-31.
2. Włodarkiewicz A., Narbutt J., Adamski Z., et al. Actinic keratosis – state of art. Statement of experts of Polish Dermatological Society. *Przegląd Dermatologiczny/Dermatology Review.* 2014;101(2):156-167.
3. Costa C., Scalvenzi M., Ayala F., Fabbrocini G., Monfrecola G. How to treat actinic keratosis? An update. *J Dermatol Case Rep.* 2015 Jun 30;9(2):29-35.
4. Arenberger P., Arenbergerova M. New and current preventive options in actinic keratosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017 Sep;31 Suppl 5:13-17.
5. Sterry W., Stockfleth E. Rak kolczystokomórkowy. W: Burgdorf WHC, Plewig G., Wolff H.H., Landthaler M. Braun-Falco. *Dermatologia.* Czelej, Lublin 2017 s. 1381-1384.
6. Goldenberg G. Treatment considerations in actinic keratosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017 Mar;31 Suppl 2:12-16.
7. Jorizzo J.L., Markowitz O., Lebwohl M.G., et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled, multicenter, efficacy and safety study of 3,75% imiquimod cream following cryosurgery for treatment of actinic keratoses. *J Drug Dermatol.* 2010;9(9):1101-1108.
8. Berman B., Goldenberg G., Hanke C.W. et al. Efficacy and safety of ingenol mebutate 0.015% gel after cryosurgery of actinic keratosis: 12-month results. *J Drugs Dermatol.* 2014 Jun;13(6):741-7.
9. Lembo S., Cantelli M., Francia M.G., Lembo C., Balato A., Scalvenzi M. Actinic keratosis: sequential treatment with cryotherapy and 3% sodium diclofenac gel. *Clinical Dermatol* 2014;2:11-16.
10. Hoover W.D., Jorizzo J.L., Clark A.R., Feldman S.R., Holbrook J., Huang K.E. Efficacy of Cryosurgery and 5-Fluorouracil Cream 0.5% Combination Therapy for the Treatment of Actinic Keratosis. *Cutis.* 2014 Nov;94(5):255-9.
11. Gordon L.G., Scuffham P.A., van der Pols J.C., McBride P., Williams G.M., Green A.C. Regular sunscreen use is a cost-effective approach to skin cancer prevention in subtropical settings. *J Invest Dermatol* 2009 Dec;129(12): 2766-71.

lek. Martyna Kamont

Klinika Dermatologii CSK MSW w Warszawie
Kierownik Kliniki: dr n. med. Irena Walecka, MBA

Skuteczność niejonizowanego srebra mikronizowanego, kwasu mlekowego i ceramidów w leczeniu oparzeń I stopnia oraz odleżyn

Oparzenia, owrzodzenia i odleżyny stanowią istotny problem w codziennej praktyce lekarzy wielu specjalności – pediatrów, internistów, chirurgów i dermatologów. Leczenie, w szczególności owrzodzeń i odleżyn, wymaga wiele czasu i cierpliwości zarówno ze strony lekarza, jak i pacjenta.

Aby możliwie jak najbardziej ułatwić ten proces, na rynku medycznym pojawiają się coraz nowsze preparaty lecznicze mające zapewnić chorym maksymalny komfort stosowania i wymierne efekty leczenia. W praktyce lekarskiej najlepiej sprawdzają się preparaty łączone, minimalizujące możliwość wystąpienia działań niepożądanych u nierzadko znacznie obciążonego pacjenta. Aby uniknąć stosowania wielu antybiotyków, a w konsekwencji powstania lekooporności bakteryjnej, w leczeniu przewlekłych ran z powodzeniem stosowane są związki srebra. Kwas mlekowy i ceramidy znajdują zastosowanie jako skuteczne wspomaganie gojenia i wygodna baza dla preparatu.

Właściwości niejonizowanego srebra mikronizowanego

Srebro już od czasów starożytnych było wykorzystywane w leczeniu wszelkiego rodzaju ran. Sole srebra wykazują silne działanie przeciwbakteryjne wobec szerokiego spektrum drobnoustrojów, działając skutecznie już w niewielkich stężeniach^[1]. Dokładne przeciwbakteryjne działanie srebra nie zostało w pełni wyjaśnione. Udowodniono natomiast, że kationy Ag⁺ oddziałują elektrostatycznie z komórkami bakterii wykazujących ujemną polaryzację^[2].

Srebro zmienia strukturę bakteryjnej ściany komórkowej i niszczy otoczkę jądrową, co umożliwia wiązanie się z materiałem genetycznym bakterii oraz hamowanie procesu replikacji DNA i RNA. Ponadto zaburza transport jonów w komórce, prowadząc tym samym do jej śmierci. Wykazuje także właściwości grzybobójcze i wirusobójcze o niejasnym mechanizmie działania^[3]. Srebro jest stosowane w medycynie pod wieloma postaciami. Już podczas I wojny światowej, w czasach, gdy nie znano antybiotyków, do opatrywania rannych z powodzeniem wykorzystywano azotan srebra. Później do leczenia ran i oparzeń stosowano sól srebrową sulfadiazyny. Natomiast sól srebrowa kwasu alginowego znajduje powszechne zastosowanie w profilaktyce zakażeń ran. Obecnie, dzięki rozwiniętym technikom biotechnologicznym, tworzone są związki srebra nanocząsteczkowego czy też mikronizowanego o wyższej sile działania.

Sole srebra są z powodzeniem wykorzystywane w leczeniu różnych schorzeń dermatologicznych: oparzeń pierwszego stopnia, ran powstałych w przebiegu powikłań cukrzycy, owrzodzeń na tle niewydolności żyłnej, odleżyn. Spośród różnych postaci srebra najsukuteczniejsze działanie wykazuje mikronizowane niejonizowane o gąbczastej strukturze.

W celu określenia tolerancji różnych form srebra przeprowadzono próbę biologiczną *in vivo* na myszach. Częsteczki nanosrebra i srebra mikronizowanego zostały wszczepione w mięsień przykręgosłupowy myszy. Efekty biologiczne były obserwowane w dniach 7, 14, 30, 90 i 180 od wszczepienia. Zarówno nanosrebro, jak i srebro mikronizowane okazały się być dobrze tolerowane w dniach 7 i 14. W 30 dniu próby biologicznej u myszy z wszczepionym nanosrebrem zaobserwowano zwiększony stan zapalny wokół implantu, podczas gdy nie obserwowano takich działań niepożądanych u myszy z wszczepionym implantem ze srebra mikronizowanego^[5].

Właściwości kwasu mlekowego

Kwas mlekowy, tak chętnie stosowany w dermatologii estetycznej dzięki swojemu działaniu proregeneracyjnemu, znajduje również zastosowanie w leczeniu drobnych uszkodzeń skórnych. Zalicza się do grupy alfa-hydroksykwasów (AHA). Powstaje w procesie fermentacji cukrów przez bakterie kwasu mlekowego.

Stosowany zewnętrznie ma właściwości złuszczone, nawilżające i normalizujące proces rogowacenia. Sprzyja prawidłowym podziałom komórkowym^[6].

W literaturze dostępnych jest niewiele badań opisujących działanie kwasu mlekowego na gojenie ran. Udowodniono, że pochodne kwasu mlekowego, wytwarzane w wyniku glikolizy występującej w czasie proliferacji komórek, sprzyjają gojeniu rany i prawidłowej angiogenezie. Obiecujące wyniki prezentuje badanie dotyczące aktywności związków kwasu mlekowego w miejscu uszkodzenia skóry. Belgijscy naukowcy przeprowadzili próbę biologiczną na myszach, w której podawano mleczany na otwarte rany. W badaniu potwierdzono korzystny wpływ mleczanów na zwiększoną migrację komórek endogenicznych oraz

lepsze ukrwienie, a zatem szybsze zamykanie się ran^[7].

Właściwości ceramidów typu 3

Ceramidy to organiczne związki chemiczne z grupy sfingolipidów, naturalnie występujące w warstwie rogowej naskórka i budujące skutną barierę lipidową.

Wraz z nasyconymi kwasami tłuszczowymi i cholesterolem ceramidy tworzą nieprzepuszczalną dla wody barierę, aby zapobiec nadmiernemu parowaniu wody z powierzchni skóry. Ceramidy uczestniczą w wielu komórkowych mechanizmach przekazywania sygnałów, które m.in. regulują podział komórek i ich różnicowanie.

Znanych jest 11 rodzajów ceramidów w ludzkiej skórze, z czego ceramidy typu 3 wykazują maksymalny tropizm wobec ceramidów skóry ludzkiej, przyczyniając się do regeneracji struktur błonowych i zwiększając właściwości przewodzenia skóry^[8]. Na zniszczenie bariery lipidowej znaczący wpływ ma stosowanie mydeł i detergentów, dlatego tak ważna jest jej stała odbudowa. Ponadto wraz z wiekiem maleje zdolność do syntezy ceramidów, po 40. r.ż. wskazane jest więc ich egzogenne uzupełnianie.

W skórze uszkodzonej promieniowaniem UV czy stanami zapalnymi dochodzi do natychmiastowego przerwania bariery lipidowej, co przekłada się na silne wysuszenie skóry i nasilanie wszelkich procesów zapalnych. Tkanki pozbawione bariery lipidowej są narażone na wtargnięcie drobnoustrojów, a procesy regeneracji zostają poważnie zaburzone. Tylko uzupełniając barierę lipidową, można odtworzyć korzystne, wilgotne i nieprzepuszczalne środowisko dla prawidłowego gojenia się rany.

Leczenie oparzeń I stopnia

Oparzenia pierwszego stopnia obejmują tylko naskórek. Uszkodzona powierzchnia jest

zaczerwieniona, bolesna i sucha. Najczęściej oparzenia pierwszego stopnia są wynikiem nasilonej ekspozycji na działanie promieni ultrafioletowych lub niewielkiego urazu termicznego. Oparzenia tego typu zwykle goją się w ciągu 5-10 dni, najefektywniej w wilgotnym (ale nie mokrym) środowisku, które sprzyja właściwemu nawodnieniu komórek^[9].

Aby złagodzić nieprzyjemne dolegliwości związane z uszkodzeniem skóry, stosuje się z powodzeniem preparaty o lekkiej konsystencji, zawierające jony srebra oraz składnik lipidowy, taki jak ceramidy typu 3 przyspieszające proces naskórkowania i redukujące wysuszenie, uczucie ściągnięcia uszkodzonej skóry^[10]. Chociaż pacjenci z oparzeniami powierzchniowymi nie wymagają żadnych leków, na podstawie potwierdzonych danych wykazano, że miejscowe niesteroidowe środki przeciwzapalne, substancje nawilżające i aloes łagodzą ból^[11].

Związki srebra mają udokumentowane skuteczne działanie w leczeniu oparzeń. W węgierskim badaniu, które obejmowało grupę 73 pacjentów pediatrycznych z oparzeniem częściowej grubości skóry pierwszego i drugiego stopnia (IIA), dowiedziono wysokiej skuteczności opatrunków w formie pianki zawierających jony srebra. W 6. i 7. dobie leczenia dochodziło do uzupełniania powierzchniowych ubytków naskórka. Spośród wszystkich pacjentów objętych badaniem u żadnego z nich nie obserwowano nadkażenia rany. Jako wniosek autorzy potwierdzają antybakteryjną skuteczność opatrunków zawierających srebro, podkreślają również nieduży koszt leczenia, formę przyjazną małym pacjentom, a także – przede wszystkim – dobry efekt kosmetyczny leczenia^[12].

Leczenie owrzodzeń

Owrzodzenia stanowią poważny problem w praktyce dermatologicznej. Najczęściej zlokalizowane na podudziach można podzielić na

żylny, tętnicze i mieszane. Owrzodzenia żyłne są przewlekłe, często o wieloletnim przebiegu, brzegi rany nie są wyraźnie odgraniczone od zdrowej skóry, mają tendencję do szerzenia się. Natomiast owrzodzenia tętnicze charakteryzują się silną bolesnością, dobrym odgraniczeniem od otaczającej tkanki (wysztancowaniem). Do owrzodzeń można zaliczyć też odleżyny, powstające na skutek długotrwałego ucisku, często wiążące się z nadkażeniami i martwicą tkanek. U chorych na cukrzycę, na skutek makroangiopatii i nasilonej miażdżycy tętnic powodowanej przewlekłą hiperglikemią, występuje zespół stopy cukrzycowej. Schorzenia te znacznie obniżają jakość i komfort życia chorych ze względu na długi czas gojenia, przewlekłość, skłonność do zakażeń i widoczne upośledzenie funkcjonowania zajętej części ciała. W przypadku owrzodzeń podudzi i zespołu stopy cukrzycowej nieprawidłowe i zbyt późno rozpoczęte leczenie może skutkować poważnymi konsekwencjami, z amputacją kończyny włącznie.

Mikronizowane srebro, jako jeden ze składników złożonych opatrunków, ma udowodnione skuteczne działanie w leczeniu owrzodzeń podudzi. Srebro działa bakteriobójczo m.in. wobec bakterii *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* będących częstymi patogenami biorącymi udział w powstawaniu owrzodzeń^[13].

Niemieccy autorzy 15-letniej metaanalizy oceniającej skuteczność związków srebrowych przeanalizowali 851 artykułów dotyczących leczenia różnych postaci owrzodzeń. Oceniano prace dotyczące owrzodzeń powstających na tle niewydolności żyłnej, odleżyn, owrzodzeń stóp związanych z powikłaniami cukrzycy, a także głębokich ran powstałych podczas urazów. Wykazano istotną skuteczność działania srebra. Poza działaniem bakteriobójczym podkreślano poprawę jakości życia pacjentów i korzystny stosunek skuteczności działania do kosztu leczenia^[14].

Ponadto opatrunki w formie pianki są szczególnie polecane w leczeniu owrzodzeń, gdyż taka postać leku aplikowana na ranę zapewnia właściwe wilgotne środowisko gojenia się rany, jest też wygodna w stosowaniu (zwłaszcza na większe powierzchnie skóry).

Przy stosowaniu preparatów zawierających srebro bardzo ważne jest uwzględnienie, czy pacjent nie reaguje alergicznie na stosowany preparat. Alergia na srebro jest dużo rzadsza niż alergia na nikiel, jednak nie powinno się o niej zapominać w codziennej praktyce. Objawy obejmują spektrum kontaktowego zapalenia skóry. W celu prewencji należy pytać pacjentów o wcześniejsze reakcje uczuleniowe na srebro, a początkowo zalecić stosowanie środka na niewielką powierzchnię skóry.

Podsumowanie

Pomoc pacjentowi z problemem przewlekłych ran powinna być skuteczna, szybka i pozbawiona efektów ubocznych. Bardzo ważną kwestią w leczeniu schorzeń o charakterze owrzodzeń i odleżyn jest zapobieganie zakażeniu rany. Stosowanie antybiotyków często doprowadza do lekooporności i powstawania bardziej zjadliwych szczepów bakterii. Stosowanie preparatów srebrowych wciąż zapewnia skuteczność i bezpieczeństwo działania. Składniki wspomagające przyspieszają proces gojenia i podwyższają komfort użytkowania.

Podsumowując, niejonizowane srebro mikronizowane, kwas mlekowy i ceramidy typu 3 w jednym preparacie stanowią skuteczne i bezpieczne połączenie w walce z różnego rodzaju problemami skórnymi. Miejscowe działanie bakteriobójcze zabezpiecza przed nadkażeniem rany, a wszystkie trzy składniki działają regenerująco, nawilżająco i normalizują proces prawidłowego rogowacenia. Piankowa forma preparatu zapewnia wygodę i skuteczność stosowania.

Piśmiennictwo:

1. M. Rai, A. Yadav, A. Gade. Silver nanoparticles as a new generation of antimicrobials. „Biotechnol Adv”, 27 (1), s. 76–83.
2. Atiyeh B., Costa gliola M., Hayek S., Di bo S. A. Effect of silver on burn wound infection control and healing: Review of the literature. Burns 2007;33:139–148.
3. Wang J., Xue Y., Tang M. [Antimicrobial applications and toxicity of nano-silver in the medical field]. Zhonghua Shao Shang Za Zhi. 2016 Oct 20;32(10):631–634. doi: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2016.10.014. Chinese.
4. Keck CM1, Schwabe K. Silver-nanolipid complex for application to atopic dermatitis skin: rheological characterization, in vivo efficiency and theory of action. J Biomed Nanotechnol. 2009 Aug;5(4):428–36.
5. Chen D1, Xi T, Bai J. Biological effects induced by nanosilver particles: in vivo study. Biomed Mater. 2007 Sep;2(3):S126–8.
6. Kwas mlekowy (CID: 612) () w bazie PubChem, United States National Library of Medicine.
7. Porporato PE, Payen VL, De Saedeleer CJ, Pr  t V, Thissen JP, Feron O, Sonveaux P. Lactate stimulates angiogenesis and accelerates the healing of superficial and ischaemic wounds in mice. Angiogenesis. 2012 Dec;15(4):581–92.
8. Joke A. Bouwstra, Gert S. Gooris. The Lipid Organisation in Human Stratum Corneum and Model Systems. „The Open Dermatology Journal”. 4, s. 10–13, 2010.
9. Khundkar R, Malik C, Burge T. Use of Acticoat dressings in burns: what is the evidence? Burns 2010;36(6):751–758.
10. Proksch E, Jensen JM, Crichton-Smith A, Fowler A, Clitherow J. Rational treatment of 1st-degree burns [in German]. Hautarzt 2007;58(7):604–610.
11. Maenthaisong R, Chaiyakunapruk N, Niruntraporn S, Kongkaew C. The efficacy of aloe vera used for burn wound healing: a systematic review. Burns 2007;33(6):713–718.
12. J  zsa GI, T  th EI, J  h  sz ZI New dressing combination for the treatment of partial thickness burn injuries in children. Ann Burns Fire Disasters. 2017 Mar 31;30(1):43–46.
13. Dumville JC1, Lipsky BA, Hoey C, Cruciani M, Fison M, Xia J. Topical antimicrobial agents for treating foot ulcers in people with diabetes. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Jun 14;6:CD011038.
14. Dissemmond J, Bottrich JG, Braunwarth H, Hilt J, Wilken P, Munter KC Evidence for silver in wound care: meta-analysis of clinical studies from 2000–2015 J Dtsch Dermatol Ges. 2017 May; 15(5):524–535.

Wsp  praca:

prof. dr hab. n. med. Magdalena Czarnecka-Operacz,
prof. dr hab. n. med. Dorota Krasowska,
prof. dr hab. n. med. Roman Nowicki,
plk. dr hab. n. med. Witold Owczarek prof. WIM,
prof. dr hab. n. med. Waldemar Placek,
prof. dr hab. n. med. Anna Wojas-Pelc,
dr n. med. Joanna Bartosi  ska,
dr n. med. Magdalena J  łowska, dr n. med. Agnieszka
Owczarczyk-Saczonek, dr n. med. Monika Sikorska,
dr n. med. Zbigniew Swacha, dr n. med. Agnieszka Lidia
Szyma  ska, dr n. med. Irena Walecka,
dr n. med. Piotr Zawodny, lek. Aleksandra Bolewska,
lek. Agnieszka Borysiewicz, lek. Aleksandra Jonkisz, lek.
Martyna Kamont, lek. Aldona Maci  g,
lek. Ma  gorzata Orylska, lek. Katarzyna Podolec,
lek. Marek Roszkiewicz, lek. Piotr Sobolewski,
lek. Monika Wolek, lek. Aleksandra Znajewska-Pander

Korekta:

Barbara Sadkowska

Wydawca:
Agencja Reklamowa LION-ART Dorota Piech
ul. Staromiejska 2/13, 40-013 Katowice
tel./fax: 32 253-02-88, 32 253-60-89
<http://www.lion-art.com.pl>
e-mail: office@lion-art.com.pl

Redakcja:
Redaktor naczelny: dr hab. S  womir Wilczy  ski
Redaktorzy: Maria Zagda  rska, Hanna Majewska
<http://www.aesthetica.com.pl>
e-mail: redakcja@aesthetica.com.pl

Dyrektor ds. wydawniczych:
Maria Zagda  rska – tel. 514 962 496
mariazagdanska@aesthetica.com.pl

Specjalista ds. marketingu i sekretarz redakcji:
Aleksandra Gadzi  rska – tel. 32 201 60 17
aleksandragadzinska@aesthetica.com.pl

Sk  ad komputerowy i opracowanie reklam:
S  womir J  drysiak, Eugeniusz Kotalczyk,
Tomasz Czoga  la
e-mail: dtp@lion-art.com.pl